SYNTHESE VON 4,6-DIAMINOZUCKERN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES MECHANISMUS DER UMLAGERUNG VON GLYKALEN IN 2-3-ENO-ZUCKER

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
WOLFRAM FUCHS
aus Karlsruhe

1981

SYNTHESE VON 4,6-DIAMINOZUCKERN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES MECHANISMUS DER UMLAGERUNG VON GLYKALEN IN 2-3-ENO-ZUCKER

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
WOLFRAM FUCHS
aus Karlsruhe

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juni 1981

Dekan:	Professor Dr. E. Reinhard
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Voelter
2. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Bayer

A B S T R A C T

FUCHS, WOLFRAM

SYNTHESE VON 4,6-DIAMINOZUCKERN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES MECHANISMUS DER UMLAGERUNG VON GLYKALEN IN 2-3-ENO-ZUCKER

4- und 6-Aminozucker sind essentielle Bestandteile von hochwirksamen Antibiotika, wie z. B. Gentamycin, Sisomycin und Kasugamycin. In dieser Arbeit werden Wege zur Darstellung von 4,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-Zuckern mit gluco- und galacto-Konfiguration beschrieben. Insbesondere wurden Bedingungen erarbeitet, die es erlauben, Galactale in die entsprechenden 2-3-eno-Zucker umzuwandeln.

Der Mechanismus dieser durch Lewissäuren katalysierten Umlagerung ist umstritten. Unter Zuhilfenahme aller dem modernen organischen Chemiker zur Verfügung stehenden Methoden einschließlich Röntgenstrukturanalyse und PFT-NMR-Spektroskopie wird ein synchroner Reaktionsablauf vorgeschlagen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 1979 bis April 1981 am Lehrstuhl für Organische Chemie I, Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. E. Bayer, unter wissenschaftlicher Anleitung von Prof. Dr. W. Voelter, Leiter der Abteilung für Physikalische Biochemie, angefertigt.

Herrn Prof. Dr. W. Voelter danke ich herzlich für die Themenstellung, sein stetes Interesse und großzügige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. E. Bayer danke ich für die bereitwillige Überlassung von Institutseinrichtungen.

Der Evangelischen Studienstiftung Villigst sei für die Verleihung eines Promotionsstipendiums herzlich gedankt.

Folgenden Herren bin ich zu Dank verpflichtet:
Für die korrekte Aufnahme zahlreicher Massenspektren möchte ich Herrn Bartholomä danken.
Herrn Wurmstich sei für die Durchführung der Elementaranalysen gedankt.

FÜR BRIGITTE

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung 1

B. Begründung und Darstellung des Themas 4

C. Theoretischer Teil

1. Syntheseweg zum 4,6-Diaminozucker 6

2. ^{1}H-PFT-NMR-Spektroskopie der ungesättigten Zucker 1o

3. ^{13}C-PFT-NMR-Spektroskopie der ungesättigten Zucker 29

4. Massenspektrometrie der ungesättigten Zucker 47

5. Untersuchung der Umlagerung von Glykalen unter Katalyse einer Lewissäure 59

5.1. Röntgenstrukturanalyse von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal und Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid 6c

5.2. Experimentelle Daten über die Umlagerung von Glykalen 71

5.3. ^{13}C-PFT-NMR-Tieftemperaturspektren der Umlagerung 78

5.4. Neue Theorie der Umlagerung von Glykalen unter der katalytischen Wirkung einer Lewissäure 83

D. Experimenteller Teil

1. Spektroskopische Methoden 87

2. Chromatographische Methoden 89

3. Schmelzpunkte 9o

4. Chemikalien 9o

5. Umlagerung von Glykalen

5.1. Synthese der Glykale 91

5.2. Umlagerungsbedingungen der Glykale 95

6. Darstellung der 4,6-Diaminozucker

6.1. Darstellung von Ethyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid 1o2

6.2. Darstellung von Ethyl-4,6-di-O-tosyl-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid 1o3

6.3.1. Darstellung von Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid und Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid in DMF 1o4

6.3.2. Darstellung von Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid und Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid in DMSO 1o6

6.4. Darstellung von Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro/threo-hexose 1o7

E. Literaturverzeichnis 1o9

A. EINLEITUNG

Vor rund einhundert Jahren (1875) wurde der erste stickstoffhaltige Zucker von G. Ledderhose beim Auflösen von Hummerschalen entdeckt. Er gab ihm den Namen "Glykosamin". Erst E. Fischer bestimmte dann 1939 die Struktur des heute D-Glucosamin genannten Zuckers, dessen Synthese im gleichen Jahr durch Haworth, Lake und Peat[1] durchgeführt wurde.

Als nächstes wurde 1945 von James[2] der 1914 von Levene und LaForge[3] entdeckte epimere Zucker, die 2-Amino-2-deoxy-D-galaktose in seiner Struktur festgelegt. Als ein weiteres Jahr später im Streptomycin von Kuehl[4] noch ein Aminozucker, das N-Methyl-L-glucosamin als Komponente entdeckt wurde, begann eine stürmische Entwicklung der Aminozuckerchemie. Man erkannte sehr schnell, daß diese Aminozucker als Komponenten antibiotisch wirksamer Stoffwechselprodukte der Streptomyces- und Micromonosporastämme auftreten.

Die so entdeckten Antibiotika sind in den darauffolgenden Jahren zu einem der wirksamsten Mittel bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten geworden. Mit ihrer Anwendung traten aber nach kurzer Zeit

Resistenzerscheinungen bei den Erregern dieser Krankheiten auf, was wiederum neue Impulse für die Darstellung bisher unbekannter Antibiotika gab.

Man schätzt, daß zur Zeit jährlich etwa 35o neue Antibiotika beschrieben werden, darunter viele Aminoglykosidantibiotika.

Dieser Fortschritt ist vor allem auf den verstärkten Einsatz der modernen physikalischen Hilfsmittel des organischen Chemikers, wie Kernresonanzfourier-Spektroskopie, Massenspektroskopie und neuartige Trennmethoden, wie z. B. die Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie zurückzuführen.

Ausgehend von den aus der Natur gewonnenen Erkenntnissen verstärkten sich auch die Aktivitäten der Synthese von in der Natur nicht vorkommenden Aminozuckern. Da die oben bereits genannten Kohlenhydratderivate sehr empfindlich sind, benötigt man für die Synthese unter schonenden Bedingungen ablaufende Reaktionen. Ferner bereitet es immer noch Schwierigkeiten, stereochemisch eindeutige Produkte zu erhalten.

Die neuesten Entdeckungen auf dem Gebiet der Aminoglykosidantibiotika sind Diaminozuckerkomponenten wie in den Gentamycinen C-1, C-1a, C-2 und Sisomycin,

die wie im letzteren Fall als ungesättigte 2,6-Diaminozucker vorliegen[5]. Auch 2,4-Diaminozucker wurden als Bestandteile von Antibiotika (z. B. im Kasugamycin) entdeckt, die u. a. auch bei Bakterien-Polysacchariden vorkommen[6].

Alle Aminoglykosidantibiotika wirken sowohl bakterizid als auch bakteriostatisch. Ihre Wirkung beruht auf der Interaktion mit den 3o-S-Untereinheiten der Ribosomen bei der Proteinbiosynthese. Es entstehen dadurch Translationsfehler, da die m-RNS nicht mehr die nach der Codierung richtigen t-RNS-Moleküle ankoppeln kann. Somit entstehen sogenannte "Nonsens"-Proteine. Alle Antibiotika mit Diaminozuckerkomponente haben ein größeres Wirkungsspektrum im Vergleich zu anders strukturierten Wirkstoffen, nachteilig hingegen ist, daß sie nicht oral applizierbar sind. Alle Diaminozuckerantibiotika bewirken Schädigungen des N. vestibularis, die bei Langzeitapplikation irreversibel sind.

Für die Synthese dieser Diaminozucker soll die vorliegende Arbeit unter Berücksichtigung stereospezifischer Aspekte der Synthese einen Beitrag liefern.

B. BEGRÜNDUNG UND DARSTELLUNG DES THEMAS

Die Synthese stereospezifischer Aminozucker, die in Position 4 eine Aminogruppe als funktionelle Gruppe tragen, bot schon immer große Schwierigkeiten für den synthetischen Kohlenhydratchemiker. Ferrier et al. gelang ein entscheidender Fortschritt durch Allylaktivierung dieser Position für Substitutionsreaktionen [7]. Diese Arbeitstechnik fand bald breite Anwendung in der Kohlenhydratchemie [8-10]. Bei Abkömmlingen der galacto-Aldosen traten aber Schwierigkeiten bei der Einführung einer Doppelbindung in 2-3-Stellung auf [11+12]. Aus diesem Grunde lag eine Untersuchung des Mechanismus der dafür ausschlaggebenden Umlagerung nahe.

Da es sich hier um eine Reaktion unter Anwendung einer Lewissäure als Katalysator handelt, wurde durch alle heute zur Verfügung stehenden physikalischen Methoden eine Aufklärung des Mechanismus versucht. Dadurch wurde ein neues Modell dieser Umlagerung aufgestellt, das alle Ergebnisse, auch die einer Röntgenstrukturanalyse, erklären kann.

Der größte Beitrag für diese Untersuchungen wurde

von der NMR-Spektroskopie erwartet.

Ferner wurde in der gluco-Zuckerserie die Synthese der 4-Aminozucker weiterverfolgt, da durch das natürliche Vorkommen dieser Zucker in Aminozuckerantibiotika[13-15] ein großes Interesse an diesen Verbindungen besteht. Gleichzeitig wurde auch die Darstellung von Diaminozuckern angestrebt, da diese ebenfalls in immer zunehmenderem Maße in den Blickpunkt des Aminozuckerantibiotikachemikers rücken[5].

C. THEORETISCHER TEIL

1. Syntheseweg zum 4,6-Diaminozucker

Zur Darstellung des 4,6-Diaminozuckers war die Einführung einer inerten Schutzgruppe an der glykosidischen Hydroxylgruppe notwendig. Gleichzeitig mußte eine problemlose Einführung der Doppelbindung möglich sein, die durch ihre 2-3-Stellung eine allylische Aktivierung der 4-Stellung bewirkt.

Der einfachste Weg, diese Forderung zu erfüllen, ist die Darstellung von Glykalen und nachfolgende katalytische Umlagerung der Doppelbindung. Dies ergibt am Beispiel der Glucose folgenden Syntheseweg:

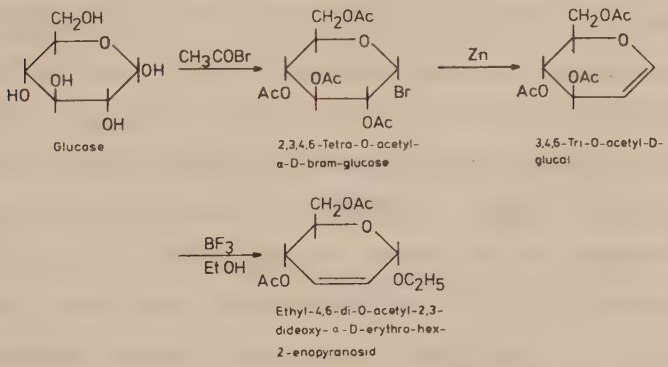


Abb. 1: Syntheseschema zur Darstellung von Hex-2-enopyranosen am Beispiel von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid.

Dabei greift man bei der Darstellung der 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-bromglucose und des 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucals auf lange bekannte Synthesen zurück [16].

Die Möglichkeit der Umlagerung von Glykalen wurde ebenfalls schon sehr früh erkannt [17-20]. Damit erhält man jedoch immer nur ein stereoisomeres 4-Aminozuckermolekül, sodaß man gezwungen ist, für die Darstellung des zweiten Produktes denselben 2-3-ungesättigten Zucker der galacto-Serie darzustellen.

Ausgehend von diesen beiden Pyranosiden erfolgt die weitere Umsetzung unter Austausch der Schutzgruppe an C-4 und C-6, da die Acetyl-Gruppe wenig Neigung zu einer Substitutionsreaktion zeigt. Aus diesem Grunde tauscht man über die Zwischenstufen des freien Ethyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosids die Acetylgruppen gegen den Tosylrest aus. Dabei erfolgt die Freisetzung der Hydroxylgruppen durch Rühren in Natrium-Methanolat [21].. Nachfolgend wird dann bei -15°C mit Tosylchlorid in Pyridin/Methylenchlorid die neue Schutzgruppe eingeführt.

Versuche, anstatt der Tosylgruppe die Mesylgruppe zu verwenden, wurden aufgrund der leichten Zersetzlichkeit des mesylgeschützten Zuckers aufgegeben.

Als nächster Schritt ergab sich nun die Einführung des Azidorestes in das Zuckermolekül. Hierbei wurde als bewährte Methode die Substitutionsreaktion mit Natriumazid gewählt. Als Lösungsmittel für diese Reaktion wurden DMSO und DMF eingesetzt. Durch die Änderung des Lösungsmittels ergab sich jedoch keine Variation der Produktzusammensetzung. Bei Erhöhung der Temperatur zeigte sich jedoch eine Änderung der Ausbeute an 4,6-Diazidozuckern und die unerwünschten 4-Azido-6-O-tosylzucker verschwanden bei einer Reaktionstemperatur von 140°C fast vollständig. Dadurch trat hier auch erstmals das Problem der Reinigung der Produkte unter Zuhilfenahme der Säulenchromatographie auf, was bisher durch einwandfreies Kristallisieren der Produkte umgangen werden konnte.

Gleichzeitig traten bei den erhaltenen Produkten die epimeren Zucker in 4-Stellung auf, wodurch das anfängliche Problem, Kohlenhydrate der Galacto-Konfiguration zu erhalten, auf einfache Weise gelöst wurde. Die Auftrennung dieser Isomeren stellte hohe Anforderungen an die benutzten Trennmedien.

Als letzte Stufe zu den 4,6-Diaminozuckern erfolgte die Hydrierung der Azidozucker unter Katalyse von

1o% Palladium auf Aktivkohle. Somit ergibt sich für die Synthese der 4,6-Diaminozucker folgender Synthese-weg:

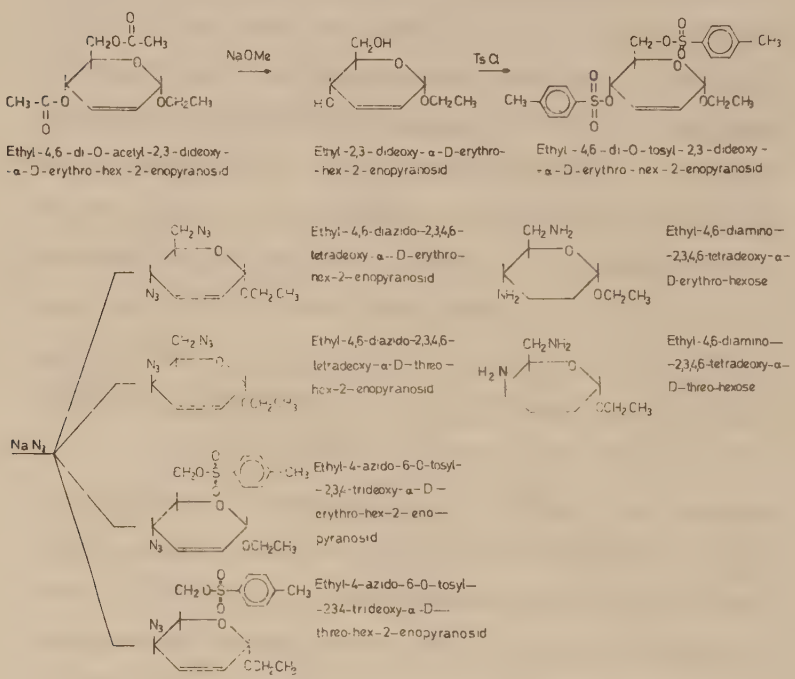


Abb. 2: Syntheseschema zur Darstellung von 4,6-Diaminozuckern der Gluco- und Galactoserie.

2. ^{1}H-PFT-NMR-Spektroskopie der ungesättigten Zucker

Zur genauen Ermittlung der Signallage der ungesättigten Zucker wurde eine Reihe von "homo-decoupling"-Experimenten durchgeführt, deren Ergebnis am Beispiel von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal und Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid gezeigt werden (Abb. 3+4).

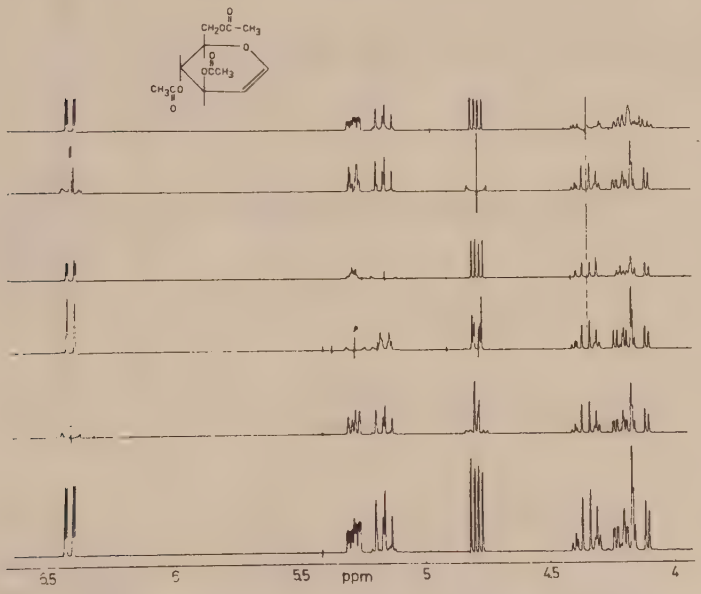


Abb. 3: ^{1}H-NMR-Spektrum v. 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal 2oo MHz, 3o mg in o,4 ml $CDCl_3$, "homo-decoupling", Entkopplerleistung 2 x $1o^{-4}$ Watt.

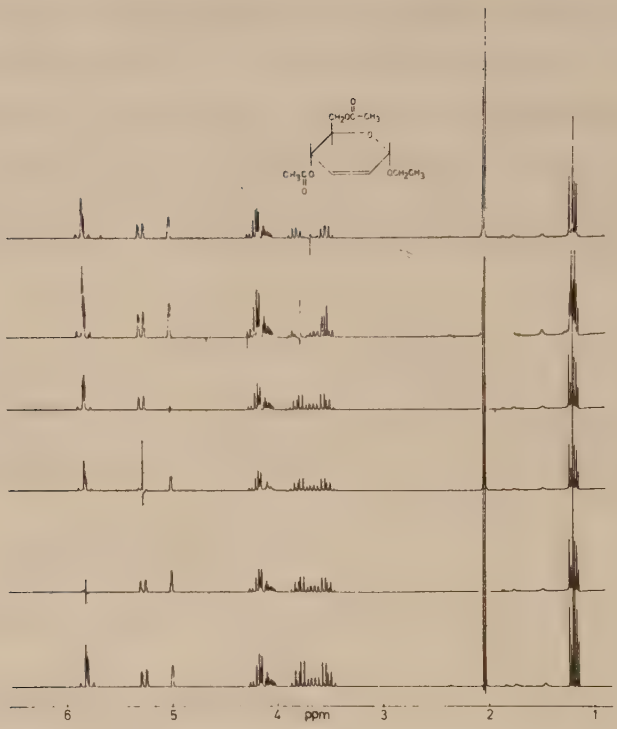


Abb. 4: ^{1}H-PFT-NMR-Spektrum von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid; 2oo MHz, 3o mg in o.4 ml $CDCl_3$, "homo-decoupling", Entkopplerleistung 2 x $1o^{-4}$ Watt.

Die Einstrahlung erfolgte beginnend beim äußersten linken Signal des Spektrums und wurde nach rechts fortgesetzt. Die Leistung des Entkopplers betrug jeweils $2 \times 1o^{-4}$ Watt.

Aus dieser Spektrenfolge lassen sich folgende Schemata für diese beiden Zucker gewinnen (bei 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal erfolgt keine Berücksichtigung der Methylgruppen der Acetatreste).

Tab. 1: Einstrahlungsexperimente bei 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal.

Die Einstrahlung erfolgt auf Signalgruppe	Es reagiert darauf Signalgruppe					
	1	2	3	4	5	6
1	x	x		x		
2	x	x	x	x(F)		x(F)
3		x	x	x(F)	x(F)	x
4	x	x		x		
5					x	x

(F) = Fernkopplung

Tab. 2: Zuordnung der ^{1}H-Resonanzen bei 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal.

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)		Integration
6.42	dd	H_1	$J_{1.2}$	6.o	1H
5.26	4fach q	H_2	-		1H
5.1o	m	H_3	-		1H
4.8o	2fach q	H_4	$J_{4.5}$	2.9	1H
4.27	m	H_5	-		1H
4.15	m	H_6	-		2H
2.o5	s	$CH_{3_{Ac}}$	-		3H
2.o4	s	$CH_{3_{Ac}}$	-		3H
2.oo	s	$CH_{3_{Ac}}$	-		3H

Analog dazu erfolgt die Zuordnung der Signale beim 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal (8o MHz-Spektrum).

Tab. 3: Zuordnung der ^{1}H-Resonanzen bei 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal.

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)		Integration
6.43	dd	H_1	$J_{1.2}$	8.2	1H
5.55	4fach q	H_2	-		1H
5.5o	m	H_3	-		1H
4.59	2fach q	H_4	$J_{3.4}$	1.6	1H
4.31	m	H_5	-		1H
4.26	m	H_6	-		2H
1.78	s	$CH_{3_{Ac}}$	-		3H
1.77	s	$CH_{3_{Ac}}$	-		3H
1.73	s	$CH_{3_{Ac}}$	-		3H

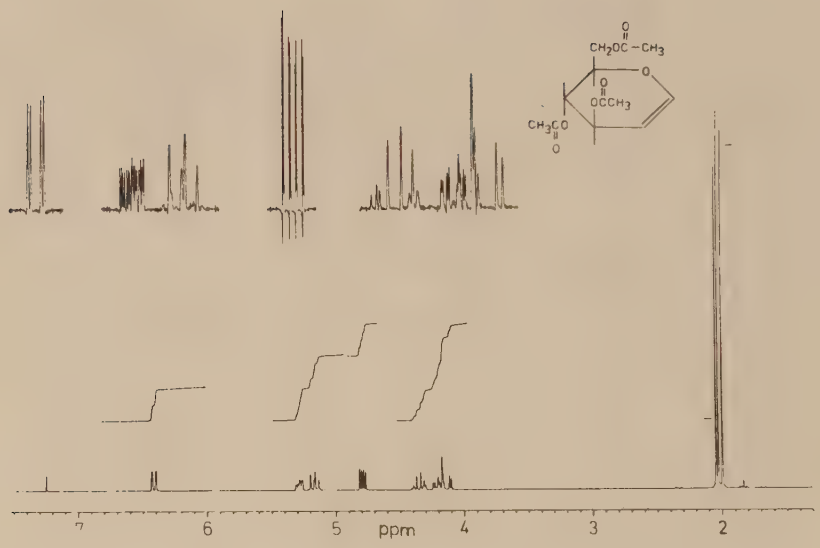


Abb. 5: ^{1}H-PFT-NMR-Spektrum von 3,4,6-Tri-O-acetyl--α-D-glucal, 2oo MHz, 3o mg in o.4 ml $CDCl_3$. Die einzelnen Signale sind im Maßstab 5 Hz/cm über dem Spektrum abgebildet.

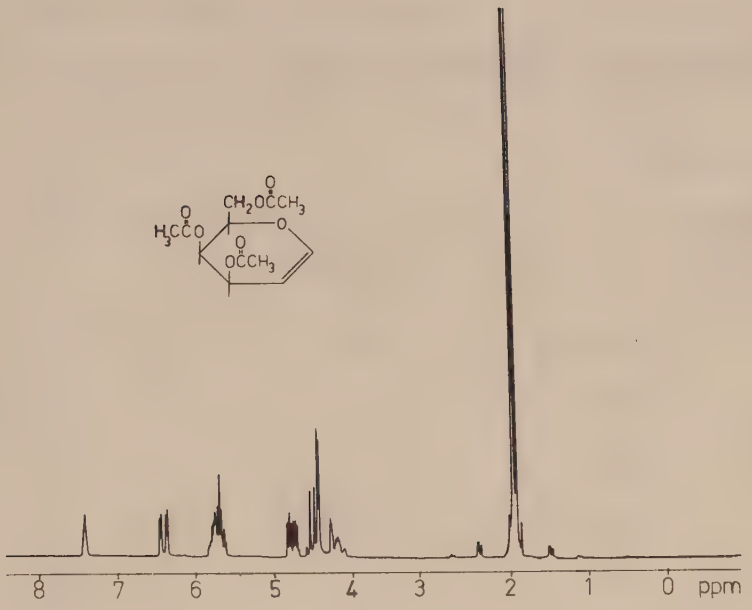


Abb. 6: ^{1}H-PFT-NMR-Spektrum von 3,4,6-Tri-O-acetyl--α-D-galactal, 8o MHz, 3o mg in o.4 ml $CDCl_3$.

Die Einstrahlungsexperimente für Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid ergaben folgendes Schema:

Tab. 4: Einstrahlungsexperimente bei Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid.

Die Einstrahlung erfolgt auf Signalgruppe	Es reagiert darauf Signalgruppe					
	1	2	3	4	5	6
1	x	x				
2	x	x	x			
3	x	x	x			
4				x	x	
5				x	x	

Daraus ergibt sich eine Zuordnung der Signale beim Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (2oo MHz-Spektrum):

Tab. 5: Zuordnung der ^{1}H-Resonanzen bei Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid.

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)	Integration
5.84	m	H_2	-	2H
		H_3	-	
5.3o	d	H_4	$J_{3.4}$= 8.92	1H
5.o2	d	H_1	-	1H
4.18	m	H_5	-	3H
		H_6	-	
3.68	m	$CH_{2_{Alk}}$	J_{CH_3}= 6.87	2H
2.o7	s	$CH_{3_{Ac}}$	-	3H
2.o6	s	$CH_{3_{Ac}}$	-	3H
1.23	t	$CH_{3_{Alk}}$	J_{CH_2}= 7.o9	3H

Analog dazu erfolgt die Zuordnung der Signale beim Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-threo-hex-2-enopyranosid (s. Abb.37 bei den Reaktionsspektren der Umlagerung).

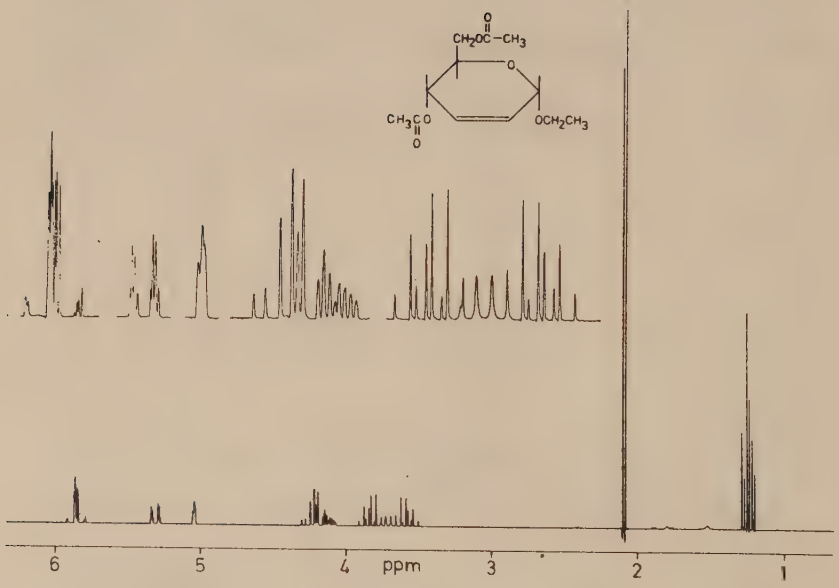


Abb. 7: ^{1}H-PFT-NMR-Spektrum von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid, 2oo MHz, 3o mg in o.4 ml $CDCl_3$. Die einzelnen Signale sind im Maßstab 5 Hz/cm über dem Spektrum abgebildet.

Tab. 6: Zuordnung der ^{1}H-Resonanzen bei Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranosid.

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)	Integration
5.85	m	H_2	-	2H
		H_3		
4.95	d	H_4	$J_{3.4}$= 5.26	1H
4.82	dd	H_1	$J_{1.2}$= o.69	1H
4.32	m	H_5	-	3H
		H_6	-	
3.44	m	$CH_{2_{Alk}}$	J_{CH_3}= 6.86	2H
1.78	s	$CH_{3_{Ac}}$	-	3H
1.71	s	$CH_{3_{Ac}}$	-	3H
1.o7	t	$CH_{3_{Alk}}$	J_{CH_2}= 7.o9	3H

Die weiteren Syntheseprodukte wurden zur Kontrolle der Reinheit ebenfalls vermessen. Aus nachfolgenden Tabellen sind die genauen Daten zu ersehen. Als Beispiel sind die Spektren von Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid, Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro-hex-2-eno-

pyranosid und Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy--α-D-threo-hexose abgebildet.

Tab. 7: Zuordnung der ^{1}H-Resonanzen bei Ethyl-4,6-di- O-tosyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid.

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)	Integration
7.56	q	H_{arom}	J_{ortho}= 8	8H
5.98	m	H_2	-	2H
		H_3	-	
5.oo	d	H_1	$J_{1.2}$= 2.3	1H
4.23	m	H_4	-	1H
4.17	m	H_5	-	3H
		H_6	-	
3.55	m	$CH_{2_{Alk}}$	J_{CH_3} = 6.85	2H
2.1o	s	$CH_{3_{Tos}}$	-	6H
1.19	t	$CH_{3_{Alk}}$	J_{CH_2} = 7.o8	3H

Tab. 8: Zuordnung der ^{1}H-Resonazen bei Ethyl- 4,6 -diazido-2,3,4,6-tetradeoxy- α-D-erythro-hex-2-enopyranosid.

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)	Integration
6.12	m	H_2	-	2H
		H_3	-	
5.o9	d	H_1	$J_{1.2}$= 2.68	1H
4.22	m	H_4	-	1H
3.7	m	CH_2 Alk	-	2H
3.5	m	H_5	-	3H
		H_6	-	
1.24	t	CH_3 Alk	J_{CH_2}= 7.o7	3H

Tab. 9: Zuordnung der ^{1}H-Resonanzen bei Ethyl- 4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy- α-D-threo-hex-2-enopyranosid.

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)	Integration
6.o	m	H_2	-	2H
		H_3	-	

Tab. 9: (Fortsetzung)

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)	Integration
4.37	m	H_1	-	1H
3.89	m	H_4	-	1H
3.71	m	$CH_{2\,Alk}$	-	2H
3.38	m	H_5	-	3H
		H_6	-	
1.22	t	$CH_{3\,Alk}$	J_{CH_2} = 7.07	3H

Tab.1o: Zuordnung der ^{1}H-Resonanzen bei Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy- α-D-erythro-hex-2-enopyranosid.

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)	Integration
7.55	dd	H_{arom}	J_{ortho}=8	4H
5.96	m	H_2	-	2H
		H_3	-	
5.o9	dd	H_1	-	1H
4.31	m	H_4	-	1H

Tab.1o: (Fortsetzung)

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)	Integration
4.1o	m	H_6	-	2H
3.62	m	$CH_{2_{Alk}}$	-	2H
3.35	m	H_5	-	1H
2.24	s	$CH_{3_{Tos}}$	-	3H
1.17	t	$CH_{3_{Alk}}$	J_{CH_2} = 6.8	3H

Tab. 11: Zuordnung der ^{1}H-Resonanzen bei Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-threo-hex-2-enopyranosid.

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)	Integration
7.55	dd	H_{arom}	J_{ortho}=8	4H
6.o6	m	H_2	-	2H
		H_3	-	
4.9o	dd	H_1	$J_{1.2}$= 2.1	1H
4.28	m	H_4	-	1H
4.19	m	H_6	-	2H
3.62	m	$CH_{2_{Alk}}$	-	2H

Tab. 11: (Fortsetzung)

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)	Integration
3.3o	t	H_5	$J_{5.6}$= 2.4	1H
2.43	s	$CH_{3_{Tos}}$	-	3H
1.18	t	$CH_{3_{Alk}}$	J_{CH_2}= 7.o	3H

Tab. 12: Zuordnung der ^{1}H-Resonanzen bei Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro/threo-hexose.

(ppm)	Struktur des Signals	H_x	J(Hz)	Integration
4.9o	m	H_1	unter Lösungsmittel	
4.o9	m	H_4	-	1H
3.73	m	$CH_{2_{Alk}}$	-	2H
3.31	m	H_6	unter Lösungsmittel	
3.o4	t	H_5	$J_{5.6}$= 4.7	1H
2.oo	m	H_2	-	2H
1.66	m	H_3	-	2H
1.26	t	$CH_{3_{Alk}}$	J_{CH_2}= 7.o	3H

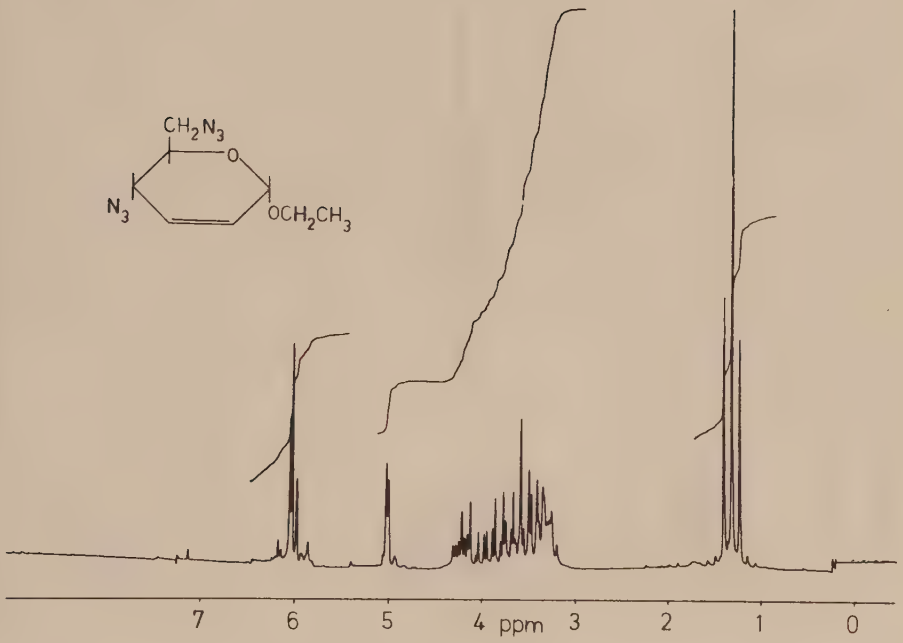


Abb. 8: ^{1}H-PFT-NMR-Spektrum von Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid, 8o MHz, 3o mg in o.4 ml $CDCl_3$.

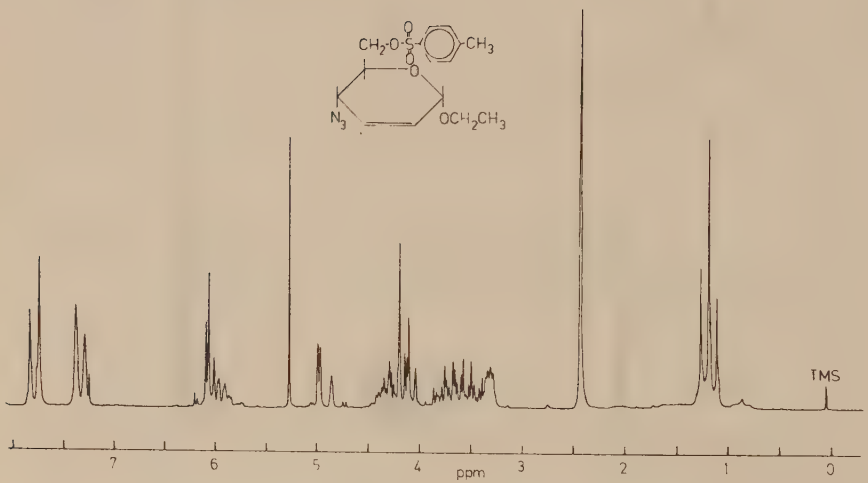


Abb. 9: ^{1}H-PFT-NMR-Spektrum von Ethyl-4-azido-6-O--tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid, 8o MHz, 3o mg in o.4 ml $CDCl_3$.

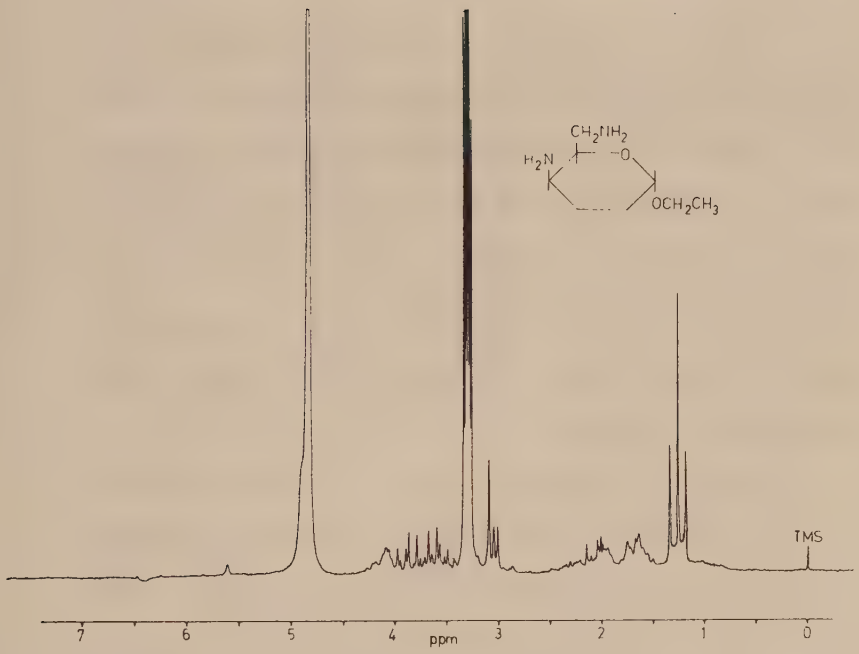


Abb. 1o: ^{1}H-PFT-NMR-Spektrum von Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-threo-hexose, 8o MHz, 1o mg in o.4 ml CD_3OD.

3. ^{13}C-PFT-NMR-Spektroskopie der ungesättigten Zucker

Die sechs Kohlenstoffatome des Zuckergerüstes, die durch die Aufnahme der gekoppelten Spektren (zur Aufnahme wurde das "gated-decoupling"-Verfahren verwendet) im Vergleich zu den breitbandentkoppelten (BB)-Spektren eindeutig zugeordnet werden konnten, demonstrieren im Vergleich untereinander deutlich die Veränderungen im Molekül. In Tabelle 13 sind alle Gerüst-Kohlenstoffatome sowie die Werte der Alkoxy-Gruppe miteinander aufgeführt.

Am Beispiel der beiden Zucker 3,4,6-Tri-O-acetyl--α-D-glucal und Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy--α-D-erythro-hex-2-enopyranosid wird anhand der ausschnittsweisen Vergrößerungen (Abbildung 12 + 14) die Interpretation der im "gated-decoupling"-Verfahren aufgenommenen Spektren demonstriert.

(Im "gated-decoupling"-Verfahren wird der sogenannte Overhausen-Effekt zu einer Verbesserung der Aufnahmequalität des gekoppelten Spektrums benutzt. Dabei ist der Entkoppler während der Dauer des Meßimpulses ausgeschaltet und wird danach für die Dauer von etwa 5ooo msec eingeschaltet.)

Tab. 13: ^{13}C-chemische Verschiebungen der ungesättigten Zuckerderivate. Die ppm-Werte sind auf TMS = 0 ppm bezogen. Alle Spektren sind in $CDCl_3$ als Lösungsmittel aufgenommen. Abweichungen davon werden gesondert angegeben.

Verbindung	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH_2 Alk	CH_3 Alk
3,4,6-Tri-O-acetyl-α D-glucal	145.38	98.73	66 87	73.64	67.1o	61.o1		
3,4,6-Tri-O-acetyl-α D-galactal	145.39	98.84	63.74	72.79	63.91	61.86		
Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-eno-pyranosid	94.o1	128.77	127.86	66.65	65.16	62.83	64.o3	15.o4
Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-threo-hex-2-eno-pyranosid	93.72	13o.76	125.o7	66.64	62.83	62.83	64.o6	15.16

Tab. 13: (Fortsetzung)

Verbindung	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH_2 Alk	CH_3 Alk
Ethyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-eno-pyranosid (CD_3OD)	95.2o	134.68	127.11	73.41	64.76	62.71	64.19	15.54
Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-eno-pyranosid	93.61	129.23	127.4o	66.25	7o.91	67.72	64.31	14.93
Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hex-2-eno-pyranosid	93.85	131.14	123.8o	52.68	69.42	51.84	64.o8	15.o9

Tab. 13: (Fortsetzung)

Verbindung	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH_2 Alk	CH_3 Alk
Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-threo-hex-2-eno-pyranosid	98.52	131.2o	12o.77	54.75	67.6o	54.26	64.27	14.92
Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid	93.69	129.61	123.54	51.87	68.86	67.83	64.o7	15.o4
Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-threo-hex-2-eno-pyranosid	98.48	131.19	121.36	54.6o	7o.69	66.26	64.25	14.86

Tab. 13: (Fortsetzung)

Verbindung	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH_2 Alk	CH_3 Alk
Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hexose	96.6o	2o.78	2o.36	45.54	61.37	43.24	64.62	14.43
Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-threo-hexose	95.63	2o.68	2o.26	47.28	63.59	42.95	64.32	14.31

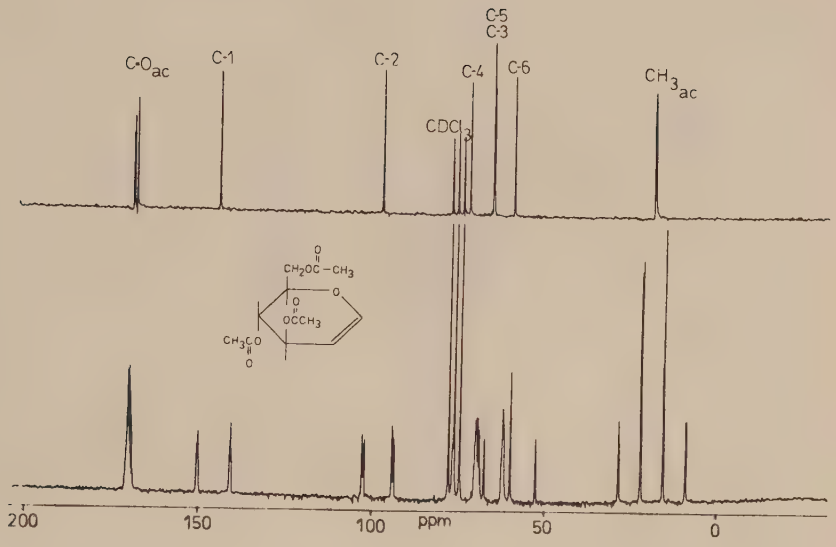


Abb. 11: ^{13}C-NMR-Spektrum v. 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal, "gated-decoupling"- und BB-Spektrum, 2o.115 MHz, 25o mg in 1.5o ml $CDCl_3$, 1288o Pulsinterfero - gramme.

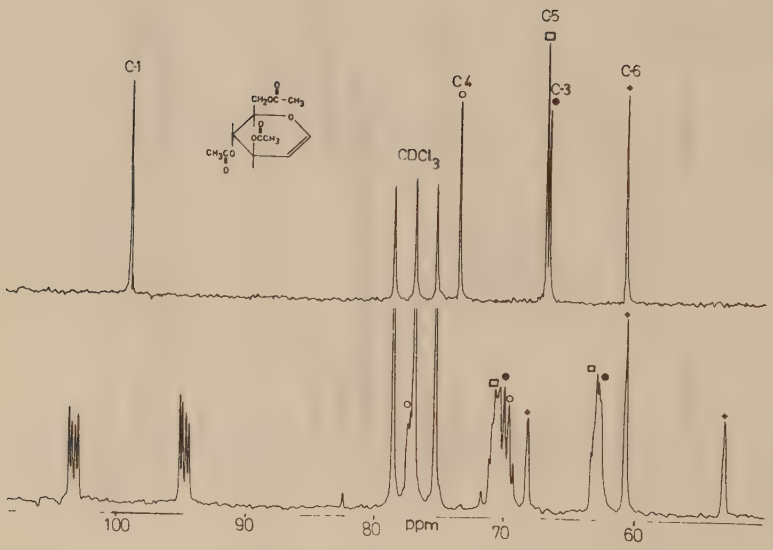


Abb. 12: ^{13}C-NMR-Spektrum v. 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal, Ausschnitt des "gated-decoupling"- und BB-Spektrums, 2o.115 MHz, 25o mg in 1,5 ml $CDCl_3$ 1288o Pulsinterferogramme.

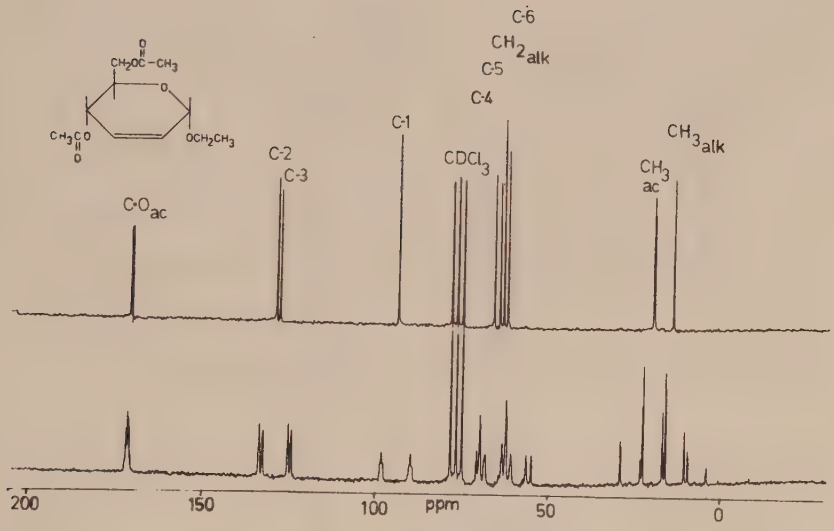


Abb. 13: ^{13}C-NMR-Spektrum v. Ethyl-4,6-di-O-acetyl -2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid, "gated-decoupling"- und BB-Spektrum, 2o.115 MHz, 25o mg in 1,5 ml $CDCl_3$, 1474o Pulsinterferogramme.

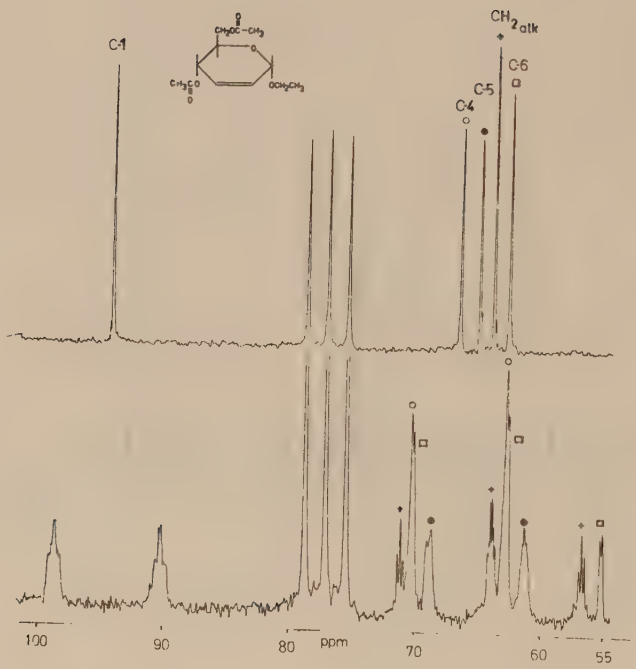


Abb. 14: ^{13}C-NMR-Spektrum v. Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid, Ausschnitt des "gated-decoupling"- und BB-Spektrums, 2o.115 MHz, 25o mg in 1,5 ml $CDCl_3$, 1474o Pulsinterferogramme.

Die Kopplungskonstanten der Ringkohlenstoffatome und des Alkoxy-Restes werden in Tabelle 14 miteinander verglichen.

Entsprechend der Theorie nimmt die Kopplungskonstante mit steigendem s-Charakter des Kohlenstoffatoms zu, was an den ungesättigten Kohlenstoffatomen deutlich zu sehen ist (Differenz etwa 2o Hz). Gleichzeitig wird in den Zuckern der 2,3-Dideoxy-hex-2-enopyranosidreihe die Sonderstellung des anomeren Kohlenstoffatoms unterstrichen, da auch hier eine Erhöhung um ca. 2o Hz vorliegt.

Beim Vergleich sich entsprechender ungesättigter Zukker der gluco- und galacto-Serie können bei der C-H-Kopplung nur kleine Unterschiede festgestellt werden, die im Bereich von etwa 6 Hz liegen. Im Vergleich der Zucker einer Reihe ergeben sich immer die durch den jeweiligen Hybridisierungszustand erwarteten Werte.

Als weitere Orientierungshilfe für die Zuordnung der Signale wurden qualitative T 1-Relaxationsmessungen durchgeführt. Dadurch kann man im Gebiet der Ringatome jedes Kohlenstoffatom eindeutig bestimmen, wie in Abb. 15 beim 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal gezeigt wird.

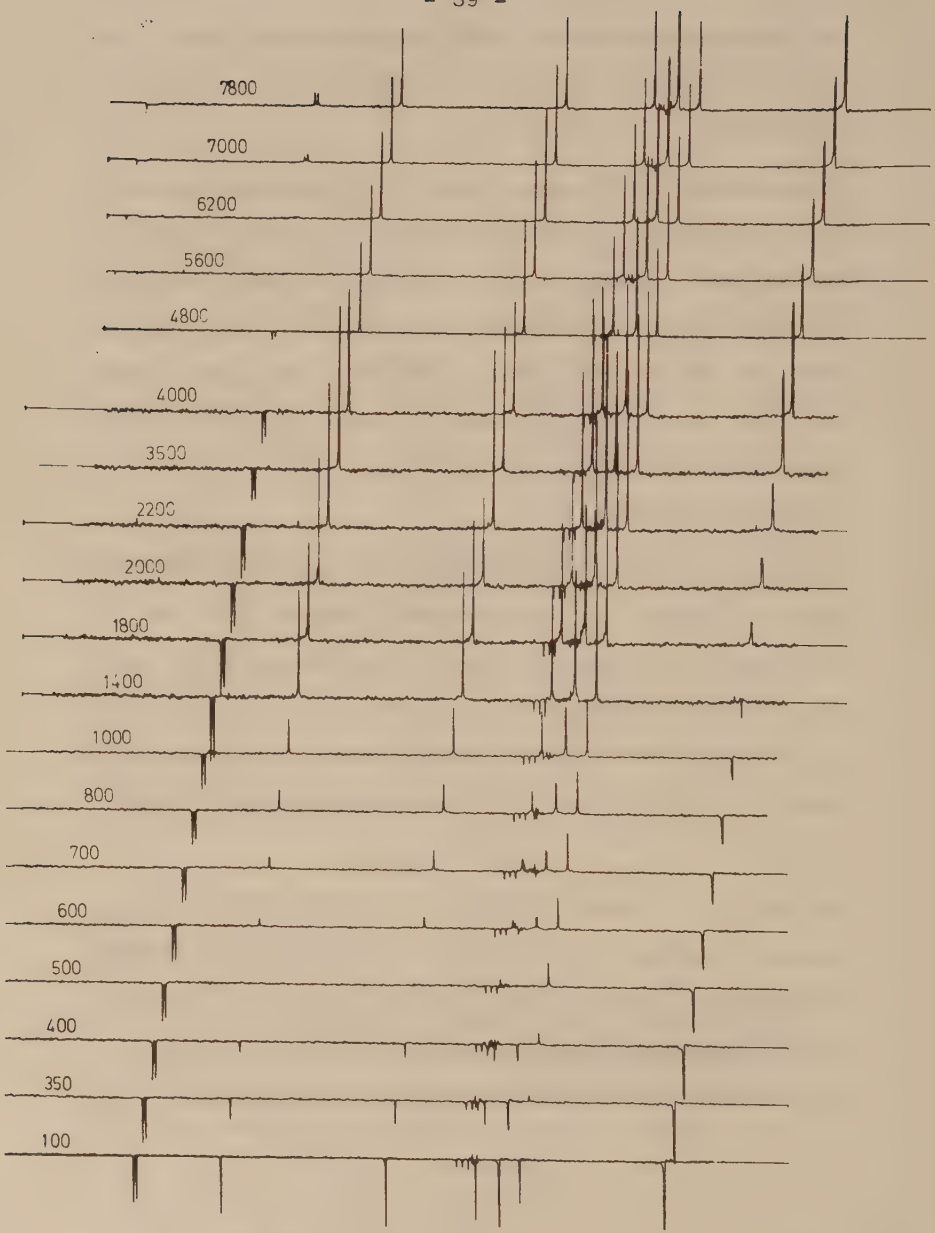


Abb.15: T1-Relaxationszeitmessung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal, 2o.115 MHz, je 4o Pulsinterferogramme, Wartezeiten sind in msec angegeben

Tab. 14: C-H-Koppelungskonstanten der Ring-Kohlenstoffatome und des Alkoxyrestes. Die Werte sind in Hz angegeben.

Verbindung	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH_2 Alk	CH_3 Alk
3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal	19o	17o	161	142	155	149		
3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal	191	17o	153	146	153	147		
Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid	165	169	165	149	152	149	142	142
Ethyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid	166	163	165	147	143	142	14o	126

Tab. 14: (Fortsetzung)

Verbindung	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH_2 Alk	CH_3 Alk
Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-eno-pyranosid	167	168	166	149	171	149	142	127
Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hex-2-enopy-ranosid	17o	164	168	146	147	144	143	126
Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-threo-hex-2-eno-pyranosid	17o	164	168	152	147	144	143	126

Tab. 14: (Fortsetzung)

Verbindung	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH_2 Alk	CH_3 Alk
Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro-hex-2-eno-Pyranosid	17o	163	167	148	158	142	142	126
Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-throe-hex-2-eno-pyranosid	17o	163	167	154	158	142	142	126

Als charakteristische Spektren der epimeren Zucker nach erfolgtem Azidaustausch sind die jeweiligen Moleküle nachfolgend direkt übereinander abgebildet. Zum Vergleich dient das Spektrum von Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid. Abschliessend wird das Spektrum von Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-threo-hexose dargestellt, das in einem Gemisch von $CDCl_3$ und CD_3OD aufgenommen wurde.

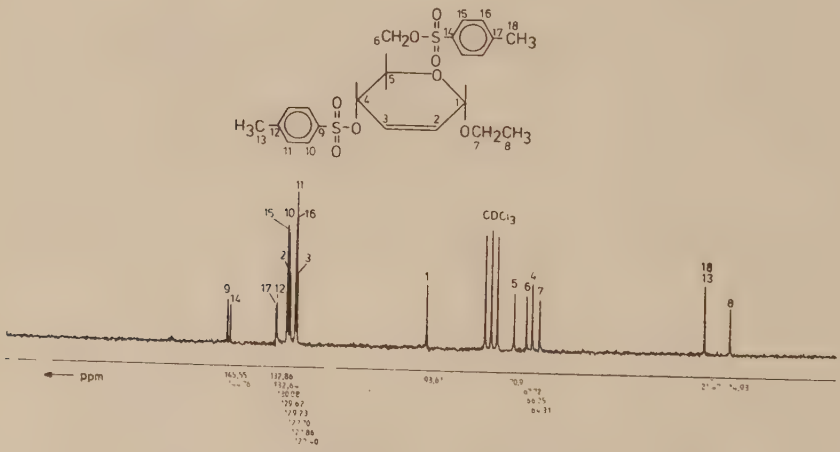


Abb. 16: ^{13}C-NMR-Spektrum v. Ethyl-4,6-di-O- tosyl-2,3-di - deoxy- α-D-erythro-hex-2-enopyranosid, protonenbreitbandentkoppelt, 2o,115 MHz, 15o mg in 1,5 ml $CDCl_3$, 5467o Pulsinterferogramme.

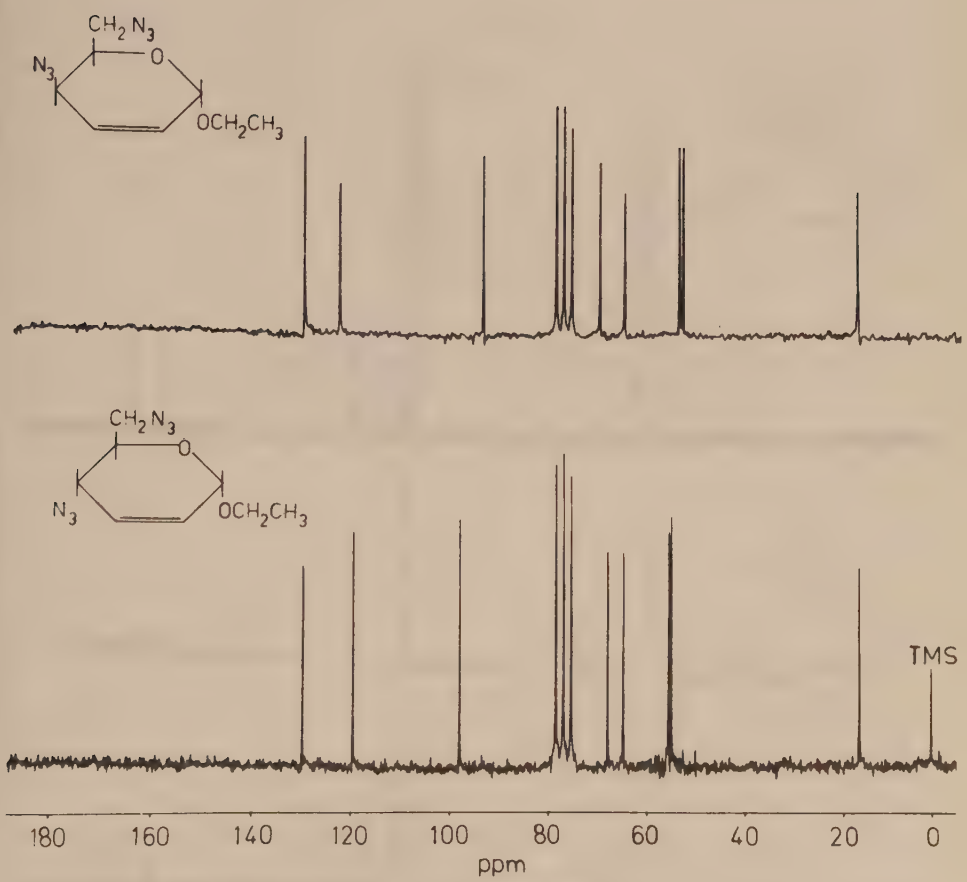


Abb. 17: ^{13}C-NMR-Spektrum v. Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid protonenbreitbandentkoppelt, 2o.115 MHz, je 1oo mg in 1.5 ml $CDCl_3$, 8679o/8875o Pulsinterferogramme.

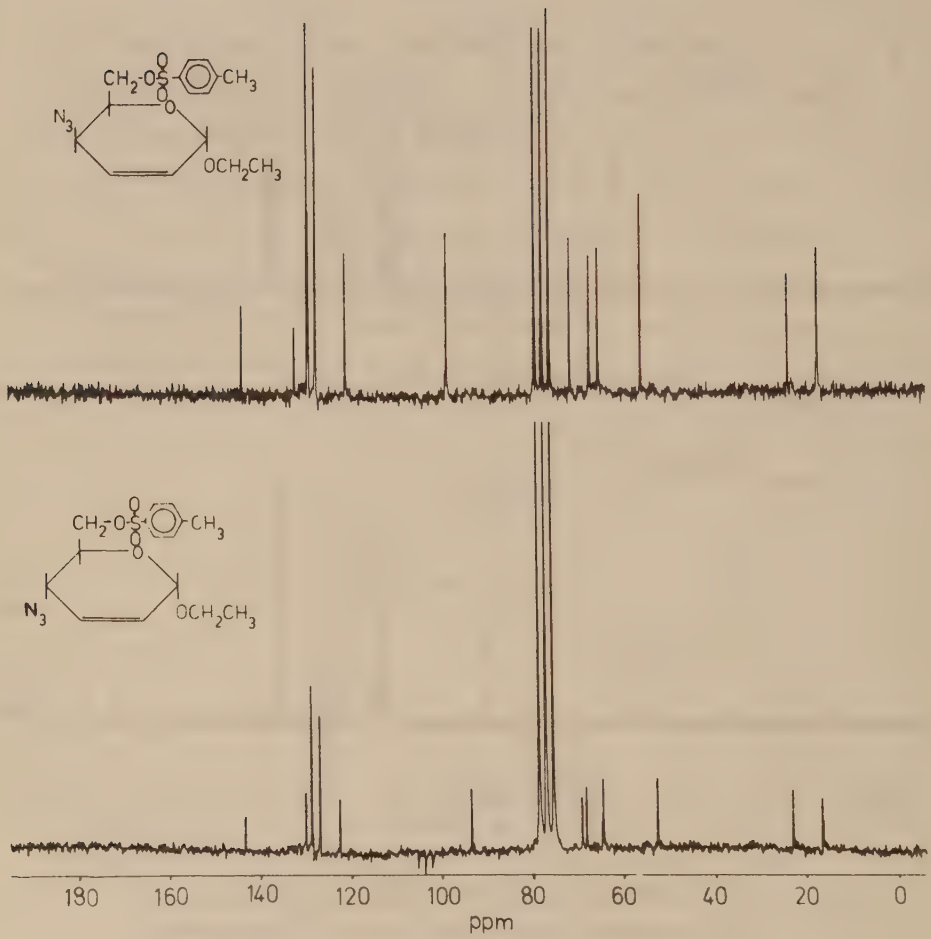


Abb. 18: ^{13}C-NMR-Spektrum v. Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4, -trideoxy-α- D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid, protonenbreitbandentkoppelt, 2o.115 MHz, je 1oo mg in 1.5 ml $CDCl_3$, 676oo/8954o Pulsinterferogramme.

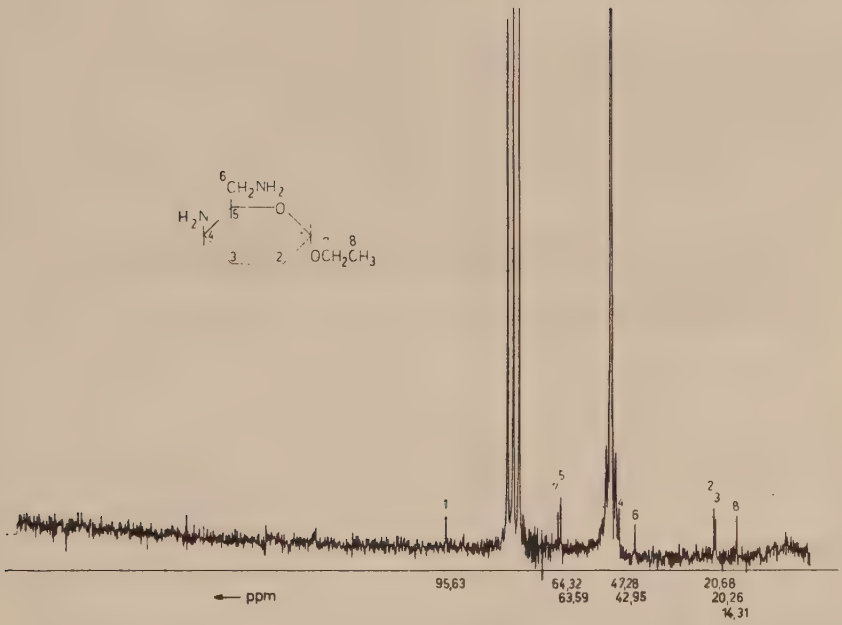


Abb. 19: ^{13}C-NMR-Spektrum v.Ethyl-4,6-diamino - 2,3,4,6-tetra-deoxy- α-D-threo-hexose, protonenbreitbandentkoppelt, 2o.115 MHz, 5o mg in 1 ml $CDCl_3$ + o,5 ml CH_3OD, 6758o Pulsinterferogramme.

4. Massenspektrometrie der ungesättigten Zucker

Die in dieser Arbeit hergestellten Zucker wurden teils mit der Elektronenstoßionisationsmethode und teils durch Felddesorptionsmassenspektrometrie vermessen.

4.1. 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal (Elektronenstoßionisation)

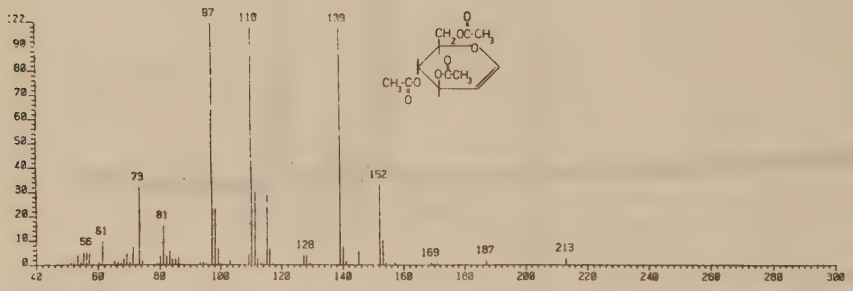


Abb. 2o: Elektronenstoßmassenspektrum von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal (Einlaßsystem direkt; Elektronenenergie 7o eV, Ionenquellentemperatur 23o° C).

Folgende charakteristischen Peaks treten auf:

213 M - ($OCOCH_3$)

187 M - ($OCOCH_3$, - CHO)

169 M - ($OCOCH_3$, - $COCH_3$)

152 M - (2 x $OCOCH_3$)

139 M - ($OCOCH_3$, - CH_2OCOCH_3)

11o M - (2 x $OCOCH_3$, - $COCH_3$).

Ein Molekularpeak von 272 konnte nicht gefunden werden. Die niederen Massen sind die abgespaltenen Bruchstücke.

4.2. Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (Elektronenstoßionisation)[35)]

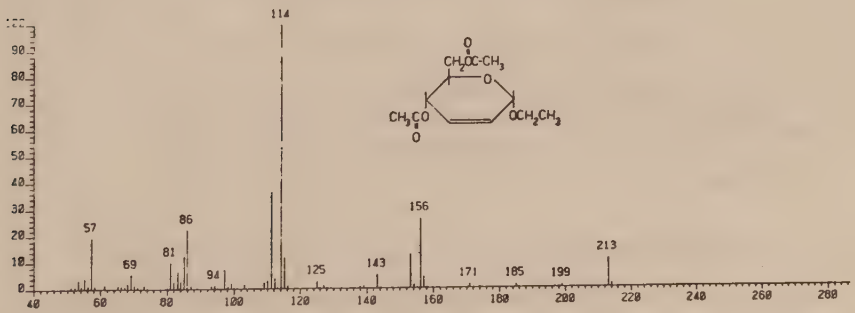


Abb. 21: Elektronenstoßmassenspektrum von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (Einlaßsystem direkt; Elektronenenergie 7o eV, Ionenquellentemperatur 23o°C).

Folgende charakteristischen Peaks treten auf:

213 M - (OCH_2CH_3)

199 M - ($OCOCH_3$)

185 M - (CH_2OCOCH_3)

171 M - (OCH_2CH_3, - $COCH_2$)

156 M - (CH_2OCOCH_3, - CH_2CH_3)

163 M - (OCH_2CH_3, - $OCOCH_3$)

143 M - (2 x $OCOCH_3$)

127 M - (OCH_2CH_3, - 2 x $COCH_3$)

114 M - (CH_2OCOCH_3, - CH_2CH_3, - $COCH_3$)

111 M - (OCH_2CH_3, - $OCOCH_3$, - CH_2CO)

197 M - (2 x $OCOCH_3$, - OCH_2CH_3)

86 M - (OCH_2CH_3, - CH_2O, - 2 x $COCH_3$)

81 M - ($OCOCH_3$, - $OCOCH_3$, - CH_2CO, - CH_2O)

69 M - (OCH_2CH_3, - 2 x $OCOCH_3$, - CHO)

59 $OCOCH_3$

43 $COCH_3$.

Ein Molekularpeak von 258 konnte nicht gefunden werden. Auch bei weiteren acetylierten Derivaten ergab sich immer nur ein Peak M - OCH_2CH_3 als höchster Peak.

4.3. Ethyl-2,3-dideoxy- α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (Felddesorptionsmassenspektrum)

Hier wurden nur zwei Peaks beobachtet, und zwar bei einer Masse von 174 der M + 1-Peak und ein Fragmentpeak bei Masse 114, der nach Abspaltung von CH_2OH und CHO entsteht. Das Felddesorptionsmassenspektrum wurde bei einer Ionenquellentemperatur von 63° C und CH_3OH als Lösungsmittel aufgenommen.

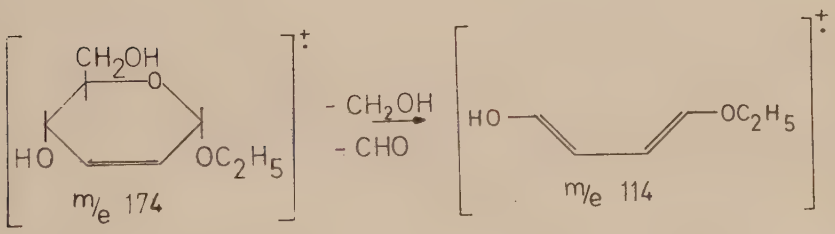


Abb. 22: Fragmentierungsschema von Ethyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid.

4.4. Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (Elektronenstoßionisation und Felddesorptionsmassenspektrum)

Hier wurden beide Methoden angewandt, da erwartungsgemäß die Elektronenstoßionisation nur kleinere Bruchstücke liefern konnte. Die Felddesorptionsmethode liefert hingegen erwartungsgemäß den M + 1-Peak bei 483.

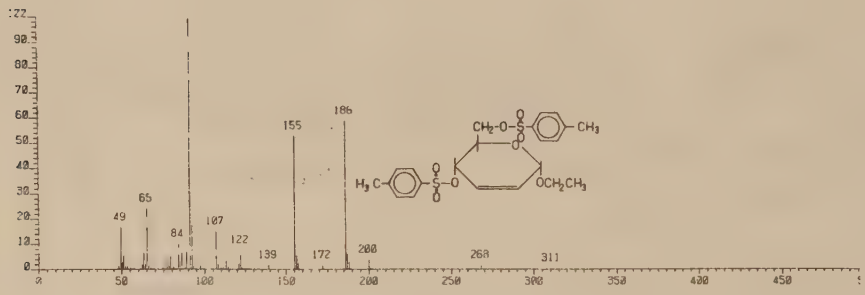


Abb. 23: Elektronenstoßmassenspektrum von Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (Einlaßsystem direkt; Elektronenenergie 7o eV, Ionenquellentemperatur 23o° C).

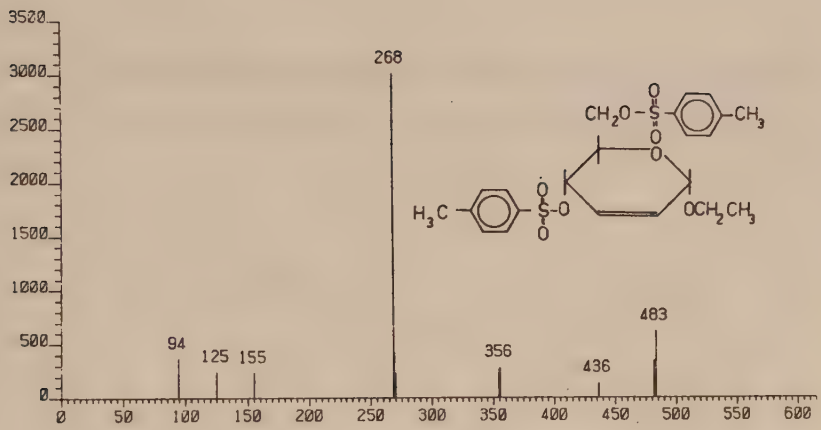


Abb. 24: FD-Massenspektrum von Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (Lösungsmittel $CHCl_3$; Emitterstromheizung 15 mA).

Folgende charakteristischen Peaks traten auf:

483 M + 1

436 M - (OCH_2CH_3)

281 M - (OCH_2CH_3, - Tos)

268 M - (CH_2OTos, - CHO)

172 M - (2 x Tos)

155 Tosylrest

125 M - (CH_2OTos, - OTos).

Daraus ergibt sich folgendes Fragmentierungsschema:

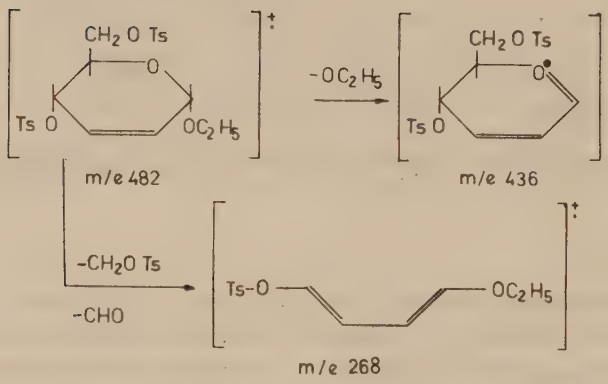


Abb. 25: Fragmentierungsschema von Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid.

4.5. Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (Felddesorptionsmassenspektrum)

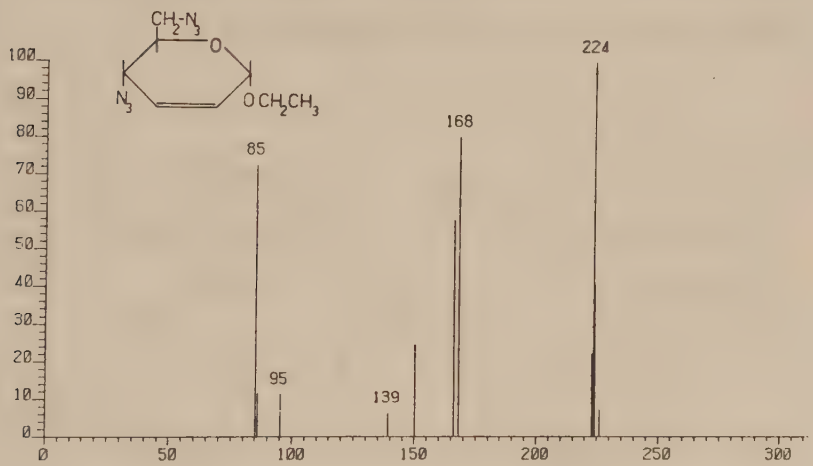


Abb. 26: FD-Massenspektrum von Ethyl-4,6-diazido-2,3-4,6-tetradeoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (Lösungsmittel $CHCl_3$, Emitterstromheizung 15 mA).

Folgende charakteristischen Peaks traten auf:

224 M + 1

168 M - (CH_2N_2)

15o M - (OCH_2CH_3)

139 M - (2 x N_3)

95 M - (OCH_2CH_3, - CH_2N_3, - CHO)

85 M - (OCH_2CH_3, - N_3, - CH_2N_3).

Die Fragmentierung läßt sich dabei folgendermaßen darstellen: (Die beiden epimeren Verbindungen zeigten keine Unterschiede bei der Fragmentierung.)

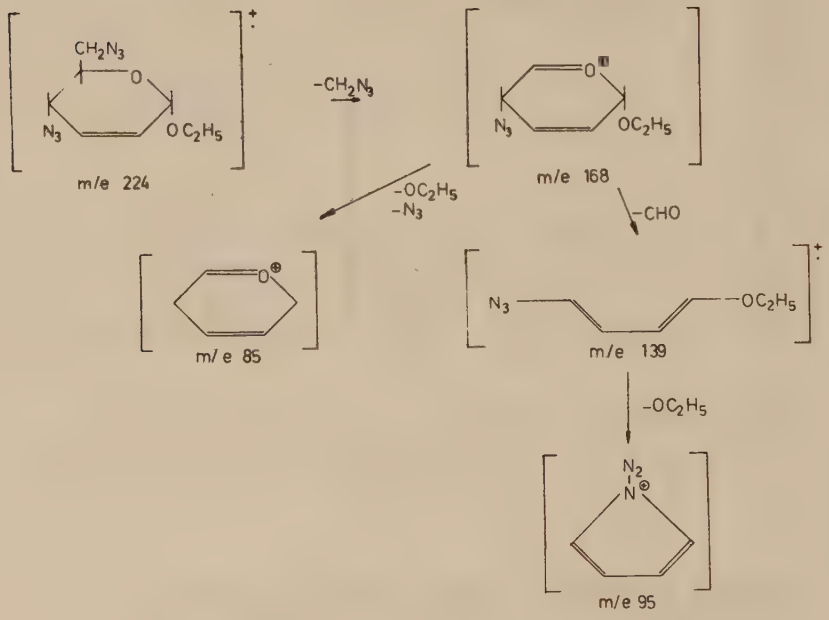


Abb. 27: Fragmentierungsschema von Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid.

4.6. Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (Felddesorptionsmassenspektrum)

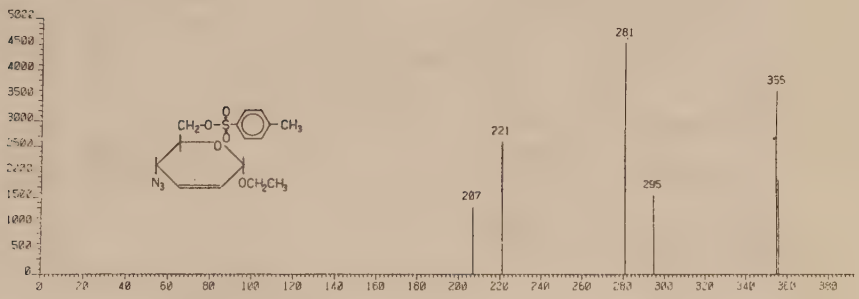


Abb. 28: FD-Massenspektrum von Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (Lösungsmittel $CHCl_3$, Emitterstromheizung 15 mA).

Folgende charakteristischen Peaks traten auf:

355 M + 1

295 M - (OCH_2CH_3, - O)

281 M - (OCH_2CH_3, - CHO)

221 M - (OCH_2CH_3, - $C_6H_4CH_3$).

Daraus ergibt sich folgendes Fragmentierungsschema: (Die beiden epimeren Verbindungen zeigten keine Unterschiede bei der Fragmentierung.)

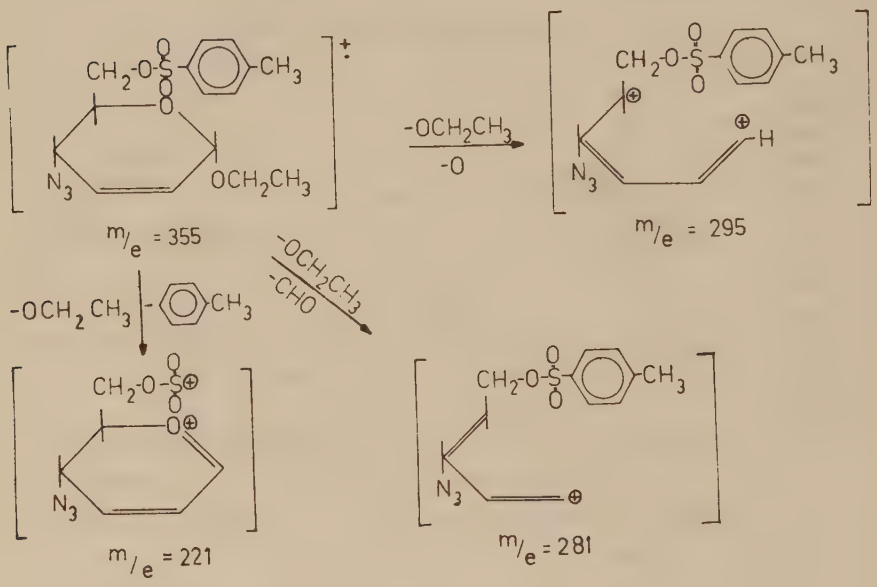


Abb. 29: Fragmentierungsschema von Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid.

4.7. Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- α-D-threo-hexose (Felddesorptionsmassenspektrum)

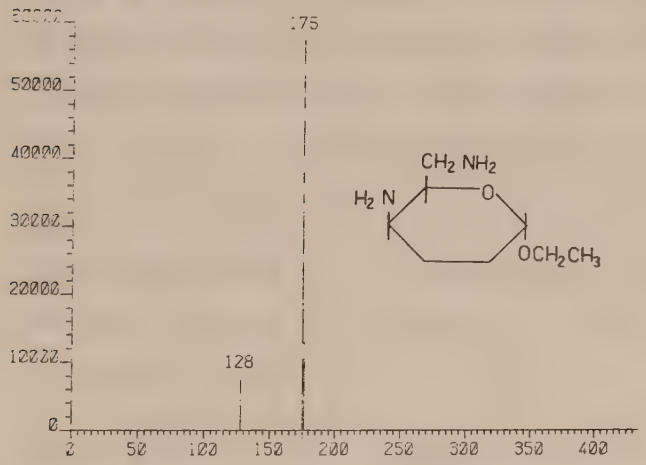


Abb. 3o: FD-Massenspektrum von Ethyl-4,6-diamino-2,3-4,6-tetradeoxy-α-D-threo-hexose (Lösungsmittel CH_3OH, Emitterstromheizung 15 mA).

Die beiden epimeren Verbindungen zeigten dieselbe Fragmentierung unter Abspaltung der Alkoxygruppe.

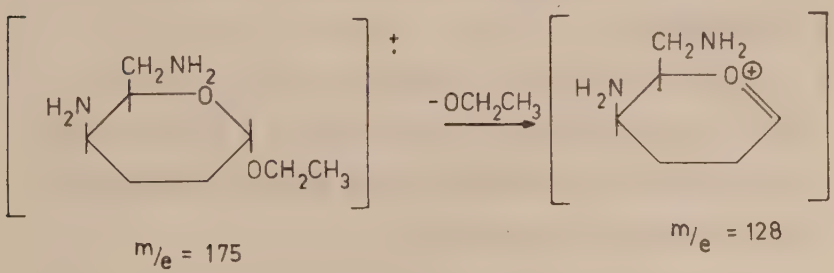


Abb. 31: Fragmentierungsschema von Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-threo-hexose.

5. Untersuchung der Umlagerung von Glykalen unter Katalyse einer Lewissäure

Die erste Umlagerung von Glykalen führte 1923 M. Bergmann [17-19] unter Kochen des 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucals mit Wasser durch. 1935 erschien die analoge Arbeit von H. Lohaus und O. Widmaier über das 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal[20]. Dieses war ein Jahr zuvor von P. Levene [22] zum ersten Male dargestellt worden. Danach beschäftigten sich 3o Jahre später zwei weitere Autoren, R. J. Ferrier [23] und M. F. Shostakovskii[24], mit derselben Umlagerung unter mechanistischen Gesichtspunkten. Doch auch sie kamen nicht zu einem letztlich abschließenden Urteil über den Mechanismus, was von R. J. Ferrier[25] 1971 bestätigt wurde. 1979 versuchte G. Grynkiewicz [26], durch Verwendung eines anderen Katalysators (Zinn-IV-chlorid) neue Erkenntnisse über den Mechanismus der Umlagerung zu sammeln. Doch auch er kam zu keinem absolut befriedigenden Ergebnis.

Ausgehend von diesen bekannten Vorschlägen wurde in dieser Arbeit eine Untersuchung des Mechanismus unter Zuhilfenahme aller physikalischen Methoden des organischen Chemikers durchgeführt.

Eine Röntgenstrukturanalyse sollte dabei die sterischen Bedingungen der Umlagerung genau erfassen. Als wichtigstes Instrument für die direkte Verfolgung der Umlagerung wurde die ^{1}H- und ^{13}C-PFT-NMR-Spektroskopie eingesetzt, da sie die direkte Beobachtung im Reaktionsmedium ermöglicht. Ebenso sind Veränderungen, die durch die Verwendung von Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität auftreten, direkt erfaßbar. Eine weitere Möglichkeit ist die Durchführung von Tieftemperaturmessungen, um so bei verlangsamter Reaktionsgeschwindigkeit Zwischenstufen der Umlagerung entdecken zu können.

Unter Einsatz dieser Mittel gelang es, ein verändertes Bild der Umlagerung darstellen zu können.

5.1. Röntgenstrukturanalyse von 3,4,6-Tri-O-acetyl--α-D-glucal und Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid

Die Röntgenstrukturanalyse wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. J. J. Stezowski (Universität Stuttgart) durchgeführt[27]. Für die beiden ungesättigten Zucker ergaben sich folgende Kristalldaten:

Tab.15: Kristalldaten von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal und Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid.

Werte	3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal	Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid
Raumgruppe	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
Zellkonstanten bei 12o°K	a=5.221 (7) b=15.234 (2) c=16.3o7 (1)	a=5.332o (4) b=14.571 (1) c=16.479 (2)
Hochauflösunsdatensätze monochromatische Mo-K_α-Strahlung λ=o.71o69 Å	$2\theta_{max}$=75°	$2\theta_{max}$=8o°

Die Hochauflösungsdatensätze sind korrigiert für Lorentz- und Polarisationseffekte und wurden nach der "ω"-scan-Methode aufgenommen. Die ursprünglichen Kristallstrukturmodelle [28] wurden beim 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal bis R=o.o46 und R_w=o.o52 sowie beim Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2 -

-enopyranosid bis R=o.o41 und R_w=o.o48 verfeinert [29]. Dabei wurden jeweils 322o bzw. 3922 Reflexe gemessen. Es ergaben sich folgende interatomare Abstände (Tab.16) Bindungswinkel (Tab.17) und Diederwinkel (Tab.18). Die Zahlen in Klammern sind die geschätzten Standardabweichungen der letzten signifikanten Ziffer.

Tab.16: Interatomare Abstände in Å der Verbindungen 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal (Comp. I) und Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (Comp. II).

Interatomare Abstände	Comp. I	Comp. II
C1 - C2	1.327 (2)	1.5o6 (2)
C1 - O5	1.369 (2)	1.427 (2)
C1 - O1	-	1.414 (2)
C2 - C3	1.5oo (2)	1.331 (2)
C3 - C4	1.512 (2)	1.5o2 (2)
C3 - C4	1.454 (2)	-
C4 - C5	1.532 (2)	1.529 (2)
C4 - O4	1.444 (2)	1.458 (2)
C5 - O5	1.442 (2)	1.432 (2)
C5 - C6	1.511 (2)	1.5o7 (2)
C6 - O6	1.446 (2)	1.446 (2"

Tab.16: (Fortsetzung)

Interatomare Abstände		Comp. I		Comp. II
C7 - O7		1.2o4 (2)		1.211 (2)
C7 - C8		1.498 (3)		1.494 (2)
C9 - OX	X=3	1.36o (2)	X=1	1,436 (2)
C9 - O9		1.2o6 (2)		-
C9 - C1o		1.493 (3)		1.511 (2)
C11- O4		1.364 (2)		1.354 (2)
C11- O11		1.198 (2)		1.2o9 (2)
C11- C12		1.493 (3)		1.5o3 (2)

Tab.17: Bindungswinkel in Grad der Verbindungen 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal (Comp. I) und Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (Comp.II).

Bindungswinkel in Grad	Comp. I	Comp. II
C2 - C1 - O5	125.o (1)	111.9 (1)
C2 - C1 - O1	-	1o6.8 (1)
O5 - C1 - O1	-	111.9 (1)
C1 - C2 - C3	121.9 (1)	121.9 (1)

Tab.17: (Fortsetzung)

Bindungswinkel in Grad	Comp. I	Comp. II
C2 - C3 - C4	1o9.5 (1)	121.2 (1)
C2 - C3 - O3	11o.5 (1)	-
C4 - C3 - O3	1o6.8 (1)	-
C3 - C4 - C5	1o8.7 (1)	11o.6 (1)
C3 - C4 - O4	1o7.4 (1)	1o9.6 (1)
C5 - C4 - O4	1o9.5 (1)	1o5.8 (1)
C4 - C5 - O5	1o9.3 (1)	1o8.o (1)
C4 - C5 - C6	112.2 (1)	111.o (1)
O5 - C5 - C6	1o7.8 (1)	1o8.2 (1)
C5 - O5 - C1	113.8 (1)	112.7 (1)
C5 - C6 - O6	1o7.8 (1)	1o8.6 (1)
C6 - O6 - C7	116.1 (1)	116.1 (1)
O6 - C7 - C8	11o.8 (1)	11o.9 (1)
O6 - C7 - O7	123.5 (1)	123.3 (1)
C8 - C7 - O7	125.7 (2)	125.7 (1)
CX - OX - C9	X=3 115.6 (1)	X=1 113.2 (1)
OX - C9 - C1o	X=3 111.3 (17	X=1 1o7.7 (1)
OX - C9 - O9	X=3 122.8 (2)	-
C1o- C9 - O9	125.9 (2)	-

Tab. 17: (Fortsetzung)

Bindungswinkel in Grad	Comp. I	Comp. II
C4 - O4 - C11	117.9 (1)	117.o (1)
O4 - C11- C12	111.1 (1)	111.o (1)
O4 - C11- O11	122.6 (2)	123.2 (1)
C12- C11- O11	126.3 (2)	125.9 (1)

Tab. 18: Ausgewählte Diederwinkel in Grad der Verbindungen 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal (Comp.I) und Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (Comp.II).

Diederwinkel in Grad	Comp. I	Comp. II
O5 - C1 - C2 - C3	- 3.2 (3)	12.1 (2)
C1 - C2 - C3 - C4	-13.9 (2)	1.9 (2)
C2 - C3 - C4 - C5	45.8 (2)	17.3 (2)
C3 - C4 - C5 - O5	-65.o (2)	-5o.o (1)
C4 - C5 - O5 - C1	48.4 (2)	68.1 (1)
C5 - O5 - C1 - C2	-15.1 (2)	-48.o (1)

Tab. 18: (Fortsetzung)

Diederwinkel in Grad	Comp. I	Comp. II
C2 - CX - OX - C9	X=3 - 78.5 (2)	X=1 -175.6 (1)
CX - OX - C9 - C1o	X=3 174.6 (1)	X=1 -178.3 (1)
C5 - C4 - O4 - C11	-1o4.7 (1)	-141.4 (1)
C4 - O4 - C11- C12	178.1 (1)	176.1 (1)
C4 - C5 - C6 - O6	-173.9 (1)	177.1 (1)
C5 - C6 - O6 - C7	152.o (1)	159.8 (1)
C6 - O6 - C7 - C8	177.7 (1)	171.7 (1)

Die Molekülstrukturen mit der Nummerierung der Atome für 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal und Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid sind stereoskopisch in den Abbildungen 32 und 33 dargestellt.

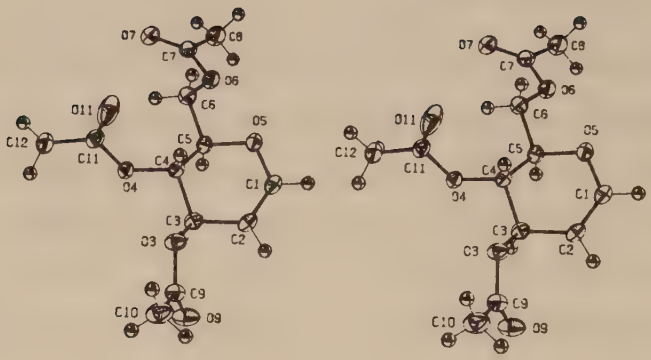


Abb. 32: Molekülstruktur von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal in stereoskopischer Darstellung.

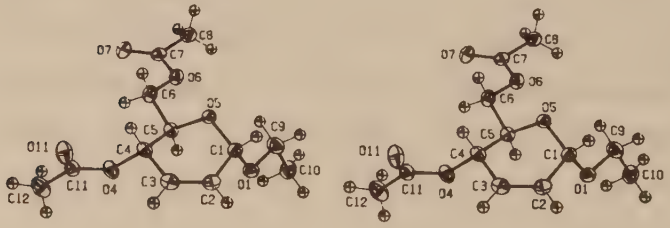


Abb. 33: Molekülstruktur von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid in stereoskopischer Darstellung.

Mit Ausnahme der zur Doppelbindung benachbarten C--O-Esterbindung C3-O3 im 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal (1,454 (2)) und C4-O4 im Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (1,458 (2)) zeigen die Moleküle normale Atomabstände. Die Esterbindungen sind um o,o1 Å länger als die in analogen Resten der Zucker. Die Atomabstände für die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen sind fast mit denen für die Standard-Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung erwarteten Werten identisch [30]. Aufgrund der Diederwinkel [31] liegen die beiden ungesättigen Zucker in Halbsesselform vor. Alle Estergruppen sind trans-ständig angeordnet. In Abbildung 34 wird die Halbsesselkonformation der beiden Zucker, die aufgrund der Diederwinkel erfolgte, in stereoskopischer Darstellung gezeigt. Daraus ergibt sich die Feststellung, daß ein Angriff auf die Doppelbindung sehr leicht möglich ist. Sowohl beim 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal als auch im Falle des Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid liegt die Doppelbindung völlig frei. Kein Rest beeinflußt die Bildung eines Komplexes zwischen der Lewis-Säure und dem Zuckermolekül. Auch das Ablösen des Acetatrestes an C3 durch Angriff auf

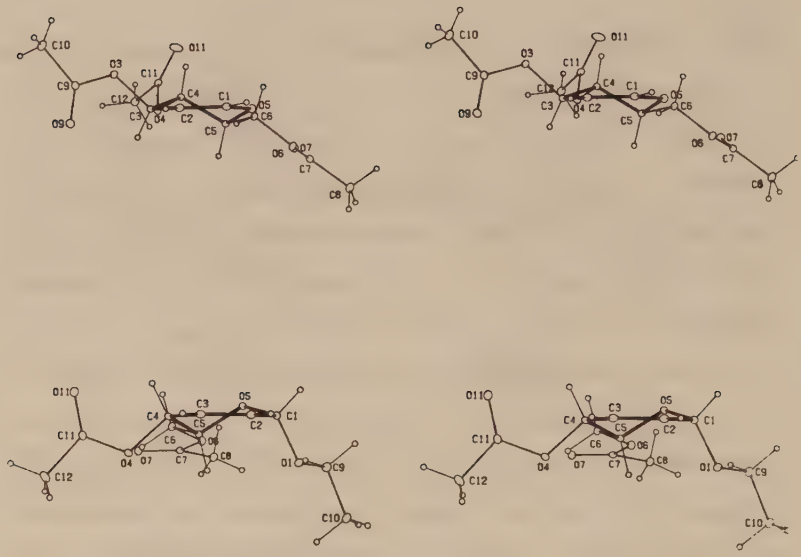


Abb. 34: Halbsesselkonformation von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal und Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid. Die Konformation wurde aufgrund der Diederwinkel bestimmt.

das Sauerstoffatom ist ungehindert möglich, wie aus der stereoskopischen Darstellung in Abbildung 6 deutlich ersichtlich ist.

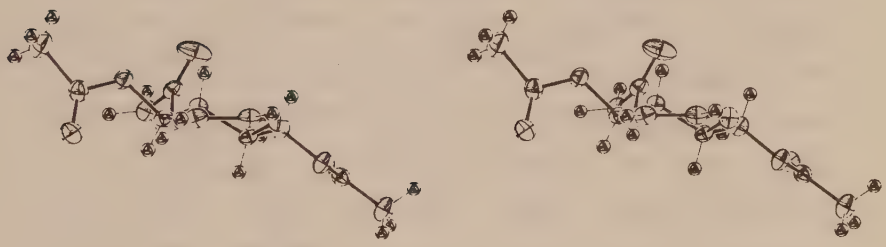


Abb. 35: Stereoskopische Darstellung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal.

5.2. Experimentelle Daten über die Umlagerung von Glykalen

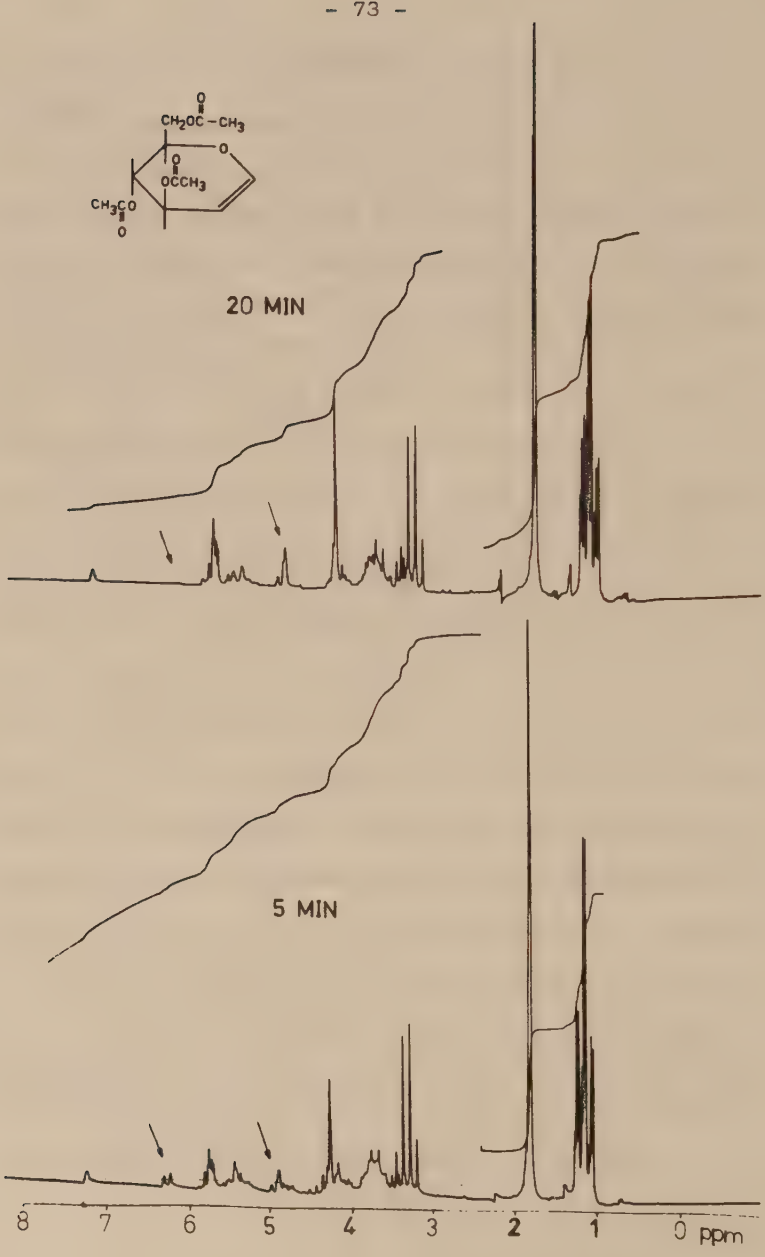
Die ersten Versuche dieser Umlagerung wurden in 2o-fachem Überschuß an Wasser vorgenommen[17+20]. In seiner ersten Arbeit verwendete Ferrier eine p-Nitrophenollösung in Benzol[32] . Dann führte er die Umsetzung bei 18o° C mit Methanol und Ethanol durch[33] . In seiner Arbeit über Galactal[12+23] weist er auf die Schwierigkeiten dieser Umlagerung hin. G. Grynkiewicz [26] verwendet für die Umlagerung anstatt BF_3 $SnCl_4$ als Katalysator. Hierbei ergab sich nach seinen Angaben in einigen Fällen eine deutliche Ausbeuteverbesserung.

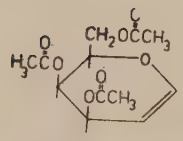
Im Rahmen dieser Arbeit wurden die beiden Möglichkeiten der Lewissäuren BF_3 und $SnCl_4$ untersucht. Die beim Wechsel des Reaktionsmediums (z. B. Benzol, Chloroform) auftretenden Effekte lassen sich u. a. durch die unterschiedliche Dielektrizitätskonstante der Lösungsmittel erklären. Dabei ergibt sich in der Reihe Benzol - Chloroform - Methylenchlorid (Benzol 2,28[34], Chloroform 4,8 [34], Methylenchlorid 8.83 [34]) jeweils eine Verdopplung dieses Wertes. Methylenchlorid wurde dabei für die ^{13}C-PFT-NMR-spektroskopischen Tieftemperaturmessungen und die Umsetzungen mit $SnCl_4$ verwendet. Die

Reaktion kann durch die während der Umlagerung auftretenden Farben (von rosa über hellgelb nach dunkelgelb) verfolgt werden. Führt man die Reaktion nicht in Benzol, sondern in Chloroform durch, dann erhöht sich die Reaktionsgeschwindigkeit, aber die Ausbeute vermindert sich um etwa 1o%. Die NMR-spektroskopische Untersuchung (^{1}H und ^{13}C) der Umlagerung ergab, daß Zucker mit gluco-Konfiguration mit völlig anderer Umsatzrate reagieren, als solche mit galacto-Konfiguration. Wie in den Abbildungen 36 und 37 zu sehen ist, erfolgt im Falle des 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucals eine Umsetzung zum Endprodukt innerhalb von 15 min, im Falle des 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactals ist auch nach einer Stunde noch keine vollständige Umsetzung festzustellen (s. die Pfeile bei den Spektren).

Die ^{13}C-PFT-NMR-Spektroskopie bestätigt diese Daten. Außerdem geht eindeutig die Beschleunigung der Umlagerung bei Verwendung von $SnCl_4$ im Falle des 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactals hervor. (Abbildung 38 - 4o)

Abb. 36: (s. S. 73) Reaktionsspektren der Umlagerung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal mit BF_3, 5 und 2o min nach Start der Reaktion. 8o MHz, 3o mg in o.4 ml $CDCl_3$.


20 MIN
5 MIN
8
7
6
5
4
3
2
1
0 ppm



60 MIN

10 MIN

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 ppm

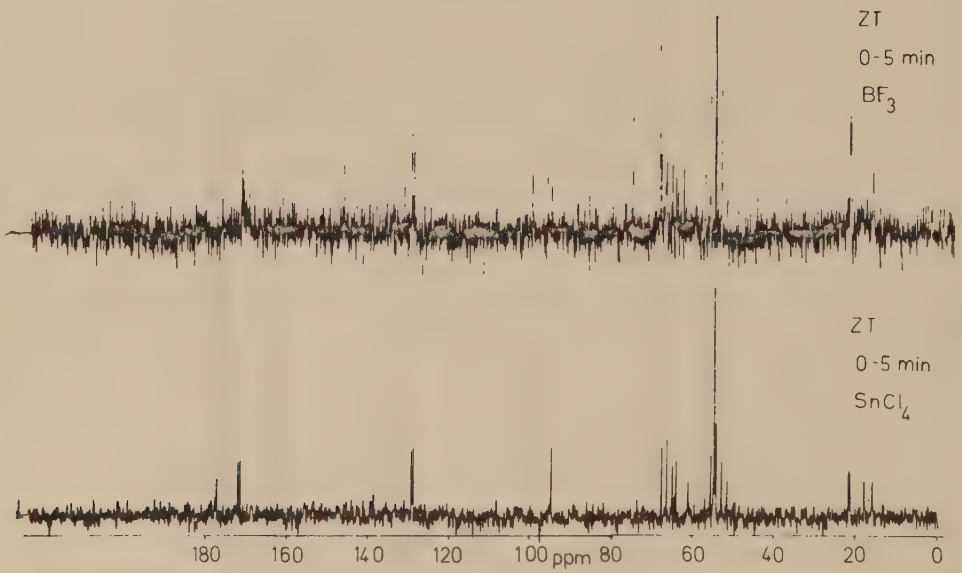


Abb. 38: Reaktionsspektren der Umlagerung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal unter BF_3- und $SnCl_4$-Katalyse, jeweils 5 min nach Start der Reaktion 2o.115 MHz, je 6oo mg in 2 ml $CDCl_3$, o.12 ml BF_3 bzw. 1 ml $SnCl_4$-Lösung, je 67o Pulsinterferogramme.

Abb. 37: (s. S. 74) Reaktionsspektren der Umlagerung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal mit BF_3, 5 und 6o min nach Start der Reaktion. 8o MHz, 3o mg in o.4 ml $CDCl_3$.

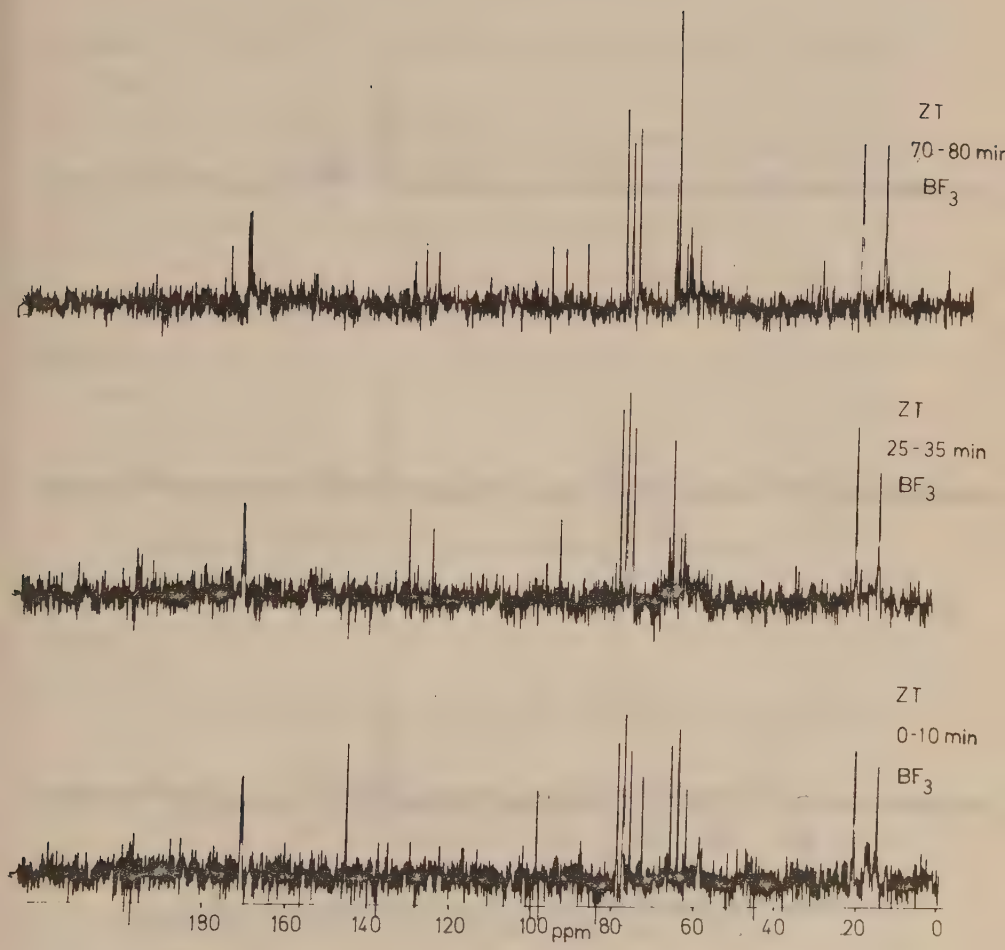


Abb. 39: Reaktionsspektren der Umlagerung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal unter BF_3-Katalyse 1o, 35, 8o min nach Start der Reaktion, 6oomg in 2 ml $CDCl_3$, 2o.115 MHz, o.12 ml BF_3, je 89o Pulsinterferogramme.

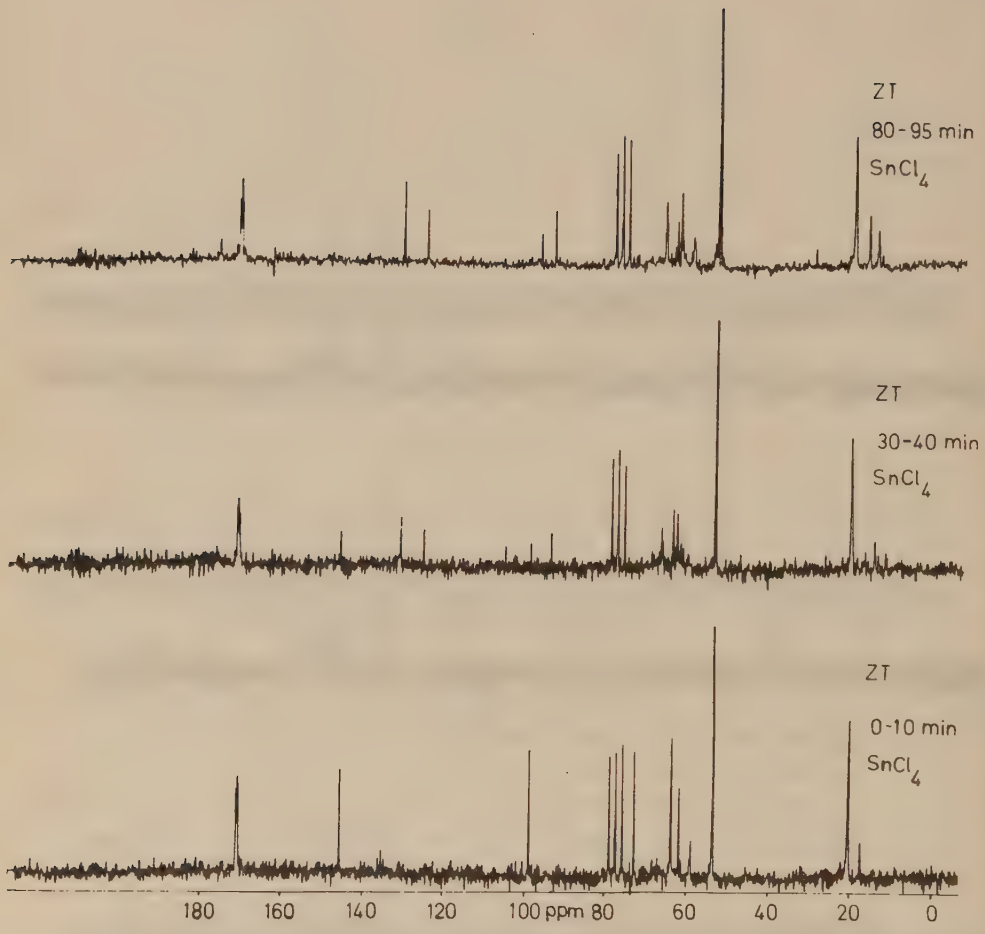


Abb. 4o: Reaktionsspektren der Umlagerung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal unter $SnCl_4$-Katalyse, 1o, 4o, 95 min nach Start der Reaktion, 2o.115 MHz, 6oo mg in 2 ml $CDCl_3$, 1 ml $SnCl_4$-Lösung, je 89o Pulsinterferogramme.

5.3. ^{13}C-PFT-NMR-Tieftemperaturspektren der Umlagerung

Bei den Tieftemperaturmessungen ergaben sich aufgrund der verlangsamten Reaktionsgeschwindigkeit Möglichkeiten, alle entstehenden Zwischenprodukte zu identifizieren. Bei -3o° C ergibt sich innerhalb von 4 Stunden folgender Reaktionsverlauf:

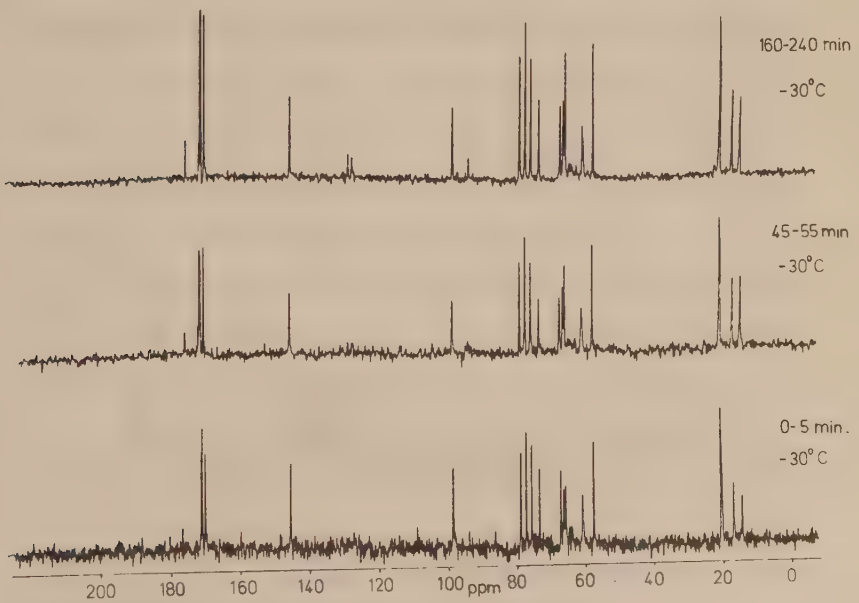


Abb. 41: Reaktionsspektren der Umlagerung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal unter BF_3 -Katalyse bei -3o° C; 5, 55, 24o min nach Start der Reaktion, 2o.115 MHz, 6oo mg in 2 ml $CDCl_3$, o.12 ml BF_3, jeweils 64o Pulsinterferogramme.

Bemerkenswert ist, daß zwar die bereits erwähnten Zwischenprodukte nach wenigen Minuten auftreten, die umgelagerte Doppelbindung jedoch zum ersten Mal nach 2 Stunden beobachtet wird. In der folgenden Abbildung wurden alle Zwischenprodukte über einem Reaktionsspektrum dargestellt.

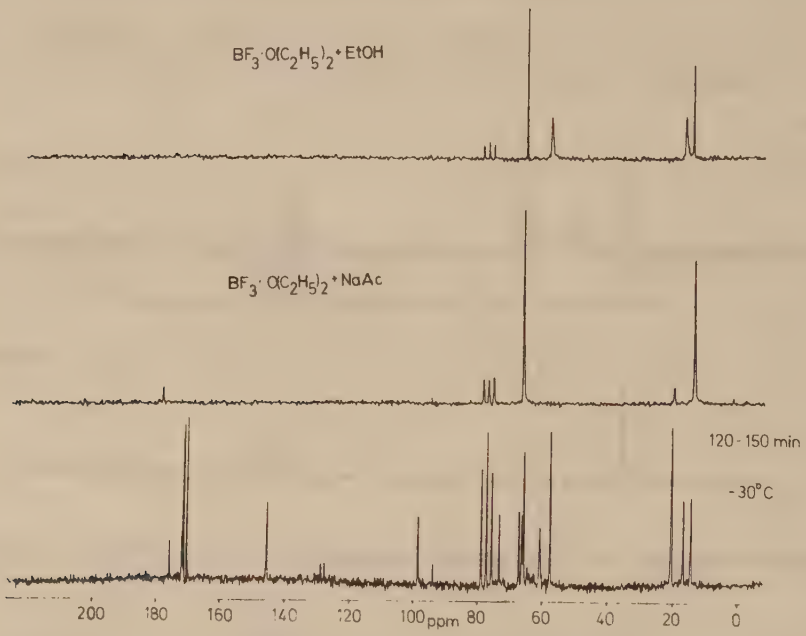


Abb. 42: Reaktionsspektrum der Umlagerung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal unter BF_3-Katalyse bei -3o° C sowie die entstandenen Zwischenprodukte; 2o.115 MHz, 6oo mg in 2 ml $CDCl_3$, o.12 ml BF_3, 64o Pulsinterferogramme.

Deutlich sichtbar ist die Entstehung der beiden Additionsverbindungen BF_3 + Acetat und BF_3 + Ethanolat. Diese Verbindungen entstehen sofort nach Zugabe des Katalysators. Man kann also davon ausgehen, daß die Acetatgruppe an C-3 sofort nach Zugabe des BF_3 abgespalten wird. Die Umlagerung der Doppelbindung hingegen erfolgt wesentlich langsamer. Somit konnte eine direkte Reaktion des Katalysators mit der Doppelbindung auch ohne Umlagerung nachgewiesen werden, was für die Neuformulierung des Mechanismus sehr wichtig ist.

Weitergehende Untersuchungen ergaben, daß unterhalb von -35° C keine Reaktion mehr stattfindet.

Um den direkten Angriff des Katalysators auf die Doppelbindung zu demonstrieren, wurde das Produkt der Umlagerung Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid mit dem Katalysator umgesetzt. Dabei ergab sich ein völliges Verschwinden der Signale des Zuckergerüstes (s. Abbildung 43). Lediglich die Signale der Methylgruppen, des BF_3-Ethyletherates und der CH_2-Gruppe von C-6 sind noch zu sehen.

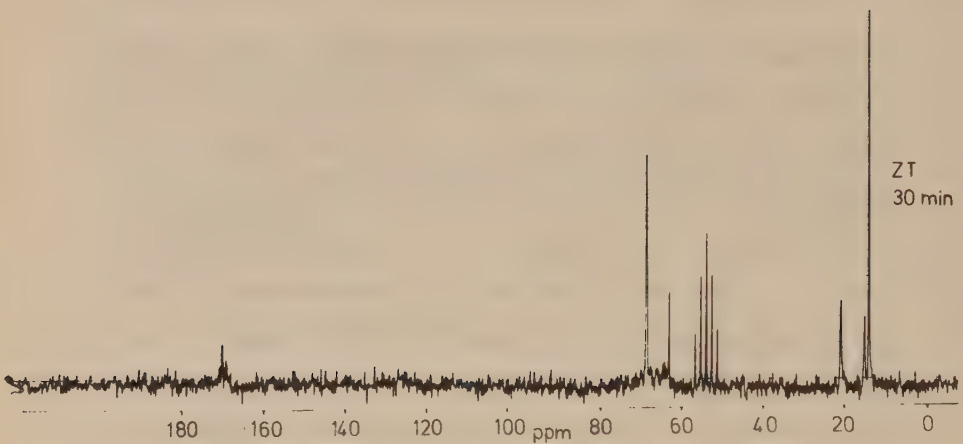


Abb. 43: Reaktionsspektrum von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid mit BF_3; 2o.115 MHz, 6oo mg in 2 ml CD_2Cl_2, o.12 ml BF_3, 73o Pulsinterferogramme.

Bei der Durchführung unterhalb von -35° C können auch hier keine Veränderungen festgestellt werden. Erst bei Temperaturen nahe o° C setzt wieder die oben beschriebene Situation ein. Bei nochmaligem Abkühlen beobachtet man ein leicht verändertes Zuckerspektrum ohne die Signale von C-1 und C-3 des Zuckergerüstes (s. Abb.44).

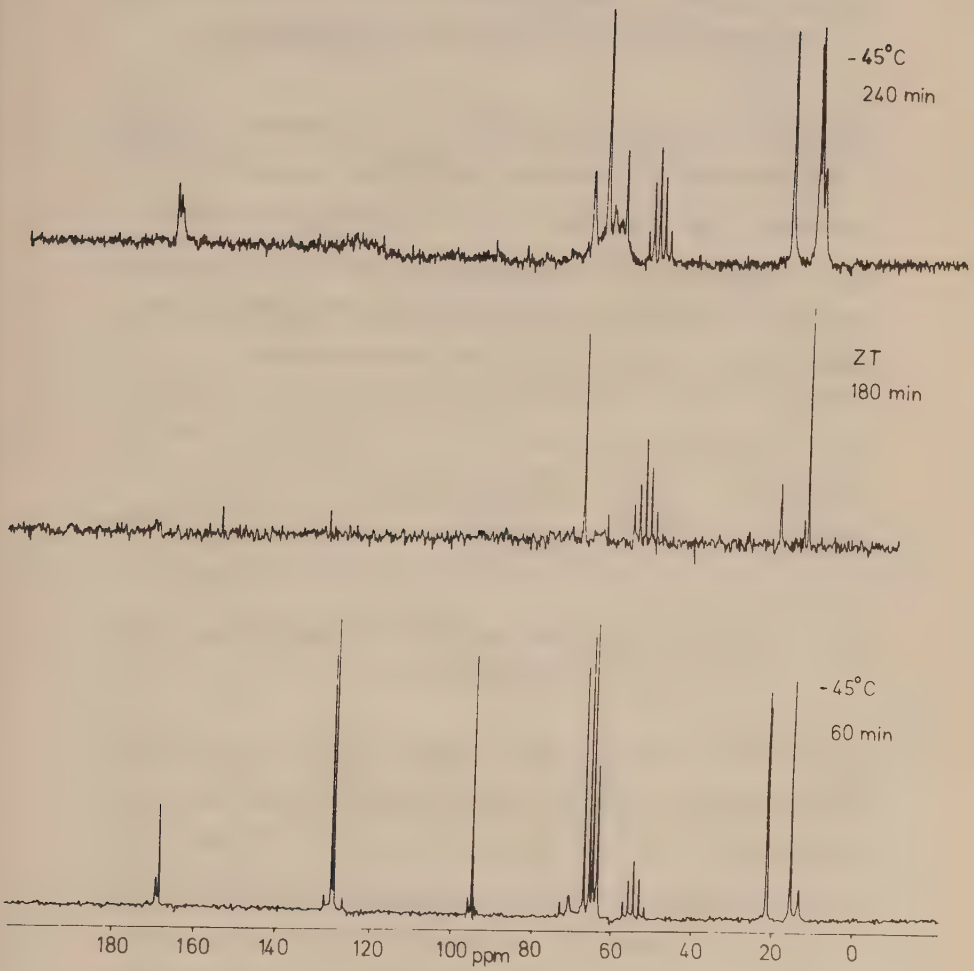


Abb. 44: Reaktionsspektren von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid bei verschiedenen Temperaturen, 2o.115 MHz, 6oomg in 2 ml CD_2Cl_2, o.12 ml BF_3, je 69o Pulsinterferogramme.

5.4. Neue Theorie der Umlagerung von Glykalen unter der katalytischen Wirkung einer Lewissäure

Die von M. Shostakovskii[24], R. J. Ferrier[25] und G. Grynkiewicz[26] vorgeschlagenen Mechanismen sind inkonsequent. So formuliert M. Shostakovskii eine Beteiligung der exocyclischen Methylengruppe von C-6 bei der Stabilisierung des Oxoniumions. Die erfolgreiche Reaktion bei Pentosen widerlegt diese Theorie.

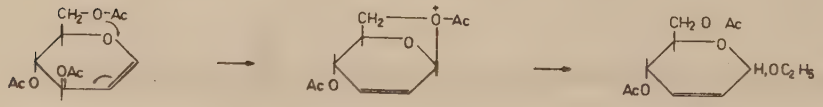


Abb. 45: Reaktionsmechanismus der Umlagerung von Glykalen nach M. Shostakovskii.

R. J. Ferrier nimmt einen Isomerisierunsschritt unter anchimerer Beteiligung der 4-Acetylgruppe an, anschließend soll eine Alkoxylierung an C-1 erfolgen. Dadurch dürften aber keine stereochemisch eindeutigen Produkte entstehen. Da Lewissäuren nicht unter anchimerer Beteiligung reagieren, lehnt G. Grynkiewicz den Mechanismus von Ferrier ab.

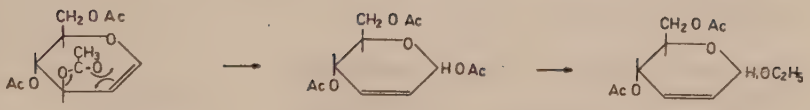


Abb. 46: Reaktionsmechanismus der Umlagerung von Glykalen nach R. J. Ferrier.

Er selbst formuliert einen Mechanismus über ein allylisches Carboniumion. Als ersten Schritt nimmt er die Ablösung der Acetylgruppe an C-3 und die Bildung des allylisch stabilisierten Carboniumions an. Danach wird in einem zweiten Schritt die Alkoxygruppe an C-1 angelagert. Dieser Mechanismus erklärt jedoch nicht die hohe Stereospezifität der Reaktion.

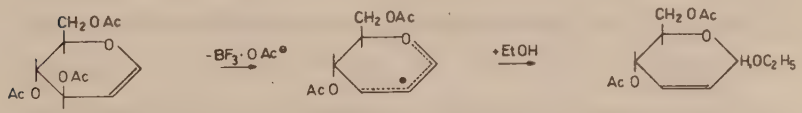


Abb. 47: Reaktionsmechanismus der Umlagerung von Glykalen nach G. Grynkiewicz.

Der neu vorgeschlagene Mechanismus stützt sich neben den NMR-spektroskopischen Ergebnissen vor allem auf die genaue Röntgenstruktur der an der Umlagerung be-

teiligten Stoffe. Wie bereits festgestellt, können von den NMR-Untersuchungen folgende Annahmen abgeleitet werden:

1. Bildung eine BF_3-Ethanol-Komplexes.
2. Bildung eines BF_3-Acetat-Komplexes.
3. Die bei verschiedenen Temperaturen gemessenen Signallagen für die Kohlenstoffatome 1-3 schließen eine ionische Zwischenstufe aus.

Die Röntgenstrukturanalyse zeigt, daß die Umlagerung räumlich in einer Ebene ablaufen kann, da C1 - C3 des Ausgangsproduktes sowie C1 - C3 des Endproduktes planar in der Ebene der Halbsesselkonformation angeordnet sind. Die Doppelbindung liegt in beiden Fällen für einen direkten Angriff der Lewissäure völlig offen. Die Acetylgruppe an C3 ist ebenfalls leicht zugänglich. Somit würde sich folgendes Bild der Umlagerung ergeben:

1. Angriff der Lewissäure an der Doppelbindung des Glykals.
2. in synchroner Reaktion Ablösung der Acetylgruppe an C3, Verschiebung der Doppelbindung von Position 1 - 2 nach 2 - 3 und Alkoxylierung an C1.
3. Spaltung des Komplexes in Endprodukt und Katalysator mit dem abgespaltenen Acetatrest.

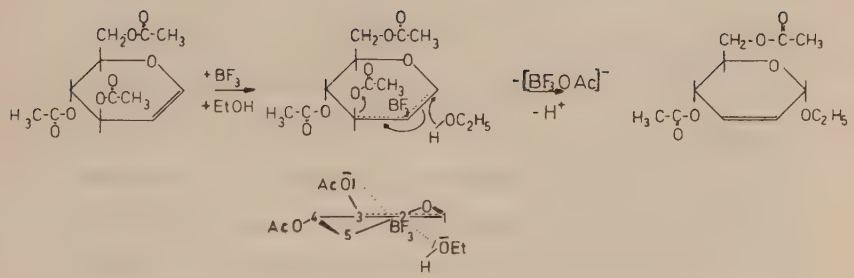


Abb. 48: Neuformulierung der Umlagerung von Glykalen nach den gefundenen Daten.

Die schnellere Umlagerung bei $SnCl_4$-Katalyse kann durch die leichtere Polarisierbarkeit und größere Ausdehnung der Lewissäure erklärt werden. Die schlechte Ausbeute bei Durchführung der Umlagerung mit 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal beruht auf einer sterisch ungünstigeren Position der Acetylgruppe an C-4.

D. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Spektroskopische Methoden

a) NMR-Spektroskopie: Die Aufnahme der ^{1}H- bzw. ^{13}C-PFT-NMR-Spektren erfolgte mit einem WP 8o-NMR-Spektrometer (2o.115 MHz für ^{13}C) durch Akkumulation von Pulsinterferogrammen (Impulsbreite 5 µsec; o.4 sec/scan) und anschließender Fouriertransformation (BNC-28-Rechner) des akkumulierten Interferogramms. Die 2oo MHz ^{1}H-PFT-NMR-Spektren wurden mit einem supraleitenden WP 2oo SY mit angeschlossenem Computer Aspect 2ooo gemessen. Hierfür sei Herrn Keller, Fa. Bruker, Karlsruhe, Dank gesagt.

Die 8o MHz ^{1}H-Spektren wurden mit einem Speicher von 8 K mit einer Sweepweite von 1ooo Hz aufgenommen. Die Spreizung beträgt, falls nicht anders erwähnt, 25 Hz/cm. Die angegebenen ppm-Werte beziehen sich auf δ_{TMS} = o.o ppm.

Die 2o.115 MHz ^{13}C-NMR-Spektren wurden mit einem Speicher von 8 K mit einer Sweepweite von 5ooo Hz aufgenommen. Die Spreizung beträgt, falls nicht anders angegeben, 125 Hz/cm. Die angegebenen ppm-Wer-

te beziehen sich auf δ_{TMS} =o.o ppm. Die Entkopplerfrequenz für protonenbreitbandentkoppelte Spektren beträgt 58oo Hz (Leistung 2 Watt). Die "gated-decoupling"-Spektren wurden mit einer Wartezeit von 5ooo µsec. aufgenommen.

b) Massenspektrometrie: Die Elektronenstoßmassenspektren wurden mit dem Gerät MAT 711 der Fa. Varian, Bremen, gemessen. (Einlaßsystem direkt; Elektronenenergie 7o eV; Ionenquellentemperatur 23o° C).

Die Felddesorptionsmassenspektren wurden mit einer FD-Ionenquelle desselben Gerätetyps Varian 711 aufgenommen. Die Auflösung betrug bei allen Messungen ungefähr 1ooo. Die jeweiligen Emitterheizströme für die optimale Anodentemperatur sind bei den einzelnen FD-Massenspektren angegeben.

c) Drehwerte: Die Drehwerte wurden mit einem Zeiss OLD-5-Polarimeter bei 365, 4o5, 436, 546 und 578 nm gemessen. Die $|\alpha|_D$-Werte wurden durch graphische Extrapolation ermittelt.

2. Chromatographische Methoden

Alle dargestellten Verbindungen wurden mittels Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 6o F 254 der Fa. Merck, Darmstadt, auf Einheitlichkeit geprüft. Folgende Fließmittelsysteme fanden Verwendung:

S I	: iso-Propanol/Toluol/Essigester/H_2O,	7:1:1:1
S II	: Chloroform/Methanol	4:1
S III	: Chloroform/Methanol	1oo:1
S IV	: Chloroform/Benzol/Methanol	2:1:o.5
S V	: Chloroform/n-Hexan/Essigester	2:2:o.1
S VI	: Chloroform/n-Hexan/Cyclohexan/ Essigester	1:1:1:o.1

Die Chromatogramme wurden mit Orcin/Schwefelsäure [36] Fluorescein/Brom [36], p-Anisidin/H_3PO_4 [37] besprüht und nach den jeweiligen Angaben entwickelt.

Für die säulenchromatographischen Trennungen wurden 1 m-Säulen mit einem Innendurchmesser von 35 mm benutzt. Als Füllmaterial diente Kieselgel 6o der Fa. Merck, Darmstadt. Die Laufmittel werden jeweils angegeben. Es wurde ein Fraktionssammler LKB 7ooo mit

Durchflußphotometer Uvicord II der Fa. LKB, Schweden, benutzt.

3. Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden auf einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi, Flavil, Schweiz, bestimmt. Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

4. Chemikalien

Lösungsmittel wurden nach üblichen Vorschriften[38] getrocknet und anschließend über eine 14o cm Vigreux-Kolonne unter Feuchtigkeitsausschluß destilliert; sie wurden über Molekularsieben (Fa. Merck, Darmstadt, 3 und 4 Å) aufbewahrt. Die Lösungsmittel n-Hexan, Cyclohexan und Pyridin wurden in der Qualitätsstufe "reinst" der Fa. Merck, Darmstadt, verwendet.

5. Umlagerung von Glykalen

5.1. Synthese der Glykale

5.1.1. Darstellung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-bromglucose

5 g wasserfreie Glucose (27.7 mMol) werden zu 17 g Acetylbromid (138.3 mMol) gegeben und etwa 5 Stunden gerührt, bis die Glucose vollständig als gelber Sirup gelöst ist. Sobald Gasentwicklung eintritt, wird mit einer Mischung aus Eis/Wasser gekühlt. Dann wird in Ether aufgenommen und die Lösung mit eiskaltem, bisulfithaltigem Wasser ausgeschüttelt. Schließlich wird mit eiskalter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit eiskaltem Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen der Etherphase über Na_2SO_4 wird diese eingeengt. Bei +4°C bilden sich innerhalb weniger Stunden weiße Nadeln. Da sich 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-bromglucose an der Luft zersetzt, wird das Produkt unter Ether aufbewahrt.

Ausbeute: 3.25 g (=68% d. Th.)

Fp.: 87° C , Lit. 88° C[21)]

$Rf_{S\ IV}$: 0.76

$|\alpha|_D^{20}$: 196°, Lit. 198°[21)] (c = 1, $CHCl_3$)

$C_{14}H_{19}O_9Br$ (411) Ber: C 4o.87 H 4.62 Br 19.46

Gef: C 4o.39 H 4.65 Br 2o.31

5.1.2. Darstellung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal

In ein Gemisch von 1oo g Natriumacetat in 14o ml Wasser und 5o ml Eisessig gibt man unter Eiskühlung 6o g Zinkstaub und noch 5 g Kupfersulfat in 2o ml Wasser, kühlt auf -1o° C bis -2o° C ab und gibt nach Verschwinden der blauen Farbe 2o g 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl -α-D-brom-glucose (48.6 mMol) in 5o ml Eisessig tropfenweise zu. Dabei ist darauf zu achten, daß die Temperatur auf jeden Fall unter 0° C bleibt. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man noch mindestens 3 Stunden lang bei 0° C. Danach wird von den unlöslichen Bestandteilen abgesaugt. Die Lösung wird mit Wasser (25o ml) verdünnt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. (Mindestens 4 mal). Die Chloroformlösungen werden dann mit Eiswasser, eiskalter Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Eiswasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Chloroformlösung über Na_2SO_4 und Einengen zur Trockene wird das Öl vorsichtig in absolutem Ether unter Erwärmen gelöst. Im Kühlschrank bil-

det sich unter eventueller Zugabe von n-Hexan bis zur Trübung ein weißes Pulver.

Ausbeute: 8.56 g (=65% d.Th.)

Fp.: 54° C, Lit. 54° C[16)]

$Rf_{S\ IV}$: o.74

$[\alpha]_D^{2o}$: -24°, Lit. -24°[16)] (c = 1, $CHCl_3$)

$C_{12}H_{16}O_7$ (272) Ber: C 53.94 H 5.88

Gef: C 52.94 H 5.81

5.1.3. Darstellung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-bromgalactose

6o g Pentaacetylgalactose (153 mMol) werden in 12o ml Eisessig gelöst und mit einem Eisbad gekühlt. Danach gibt man 15 g roten Phosphor auf einmal zu und tropft unter strenger Temperaturkontrolle 37 ml Brom zu. Dann werden noch 17 ml Wasser vorsichtig zugetropft. Hierbei darf die Temperatur auf keinen Fall über 1o° C ansteigen. Nach dieser Hydrolyse wird noch 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und die Lösung danach abgesaugt. Das Filtrat wird mit 3oo ml Wasser verdünnt und 4 bis 5 mal mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird abgezogen, in warmem Ether aufgenommen und bis zur Trübung mit n-Hexan versetzt.

Ausbeute: 33.o2 g (=53% d. Th.)

Fp.: 85° C , Lit. 85°C[16)]

$Rf_{S\ IV}$: o.76

$[\alpha]_D^{2o}$: 152°, Lit. 152°[16)] (c = 1, $CHCl_3$)

$C_{14}H_{19}O_9Br$ (411) Ber: C 4o.87 H 4.62 Br 19.46

Gef: C 4o.53 H 4.71 Br 18.92

5.1.4. Darstellung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal

Zu einem Gemisch von 2o g Natriumacetat in 3o ml Wasser und 1o ml Eisessig gibt man unter Kühlung (Eis/Kochsalz) 12 g Zinkstaub und noch 1 g Kupfersulfat in 5 ml Wasser, kühlt auf - 1o° C bis -2o° C ab und gibt nach dem Verschwinden der blauen Farbe 3 g 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-brom-galactose (7.29 mMol) in 1o ml Eisessig tropfenweise zu. Die Temperatur sollte dabei nicht über O° C ansteigen. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man noch 3 Stunden bei O° C. Die Lösung wird nach dem Abtrennen des unlöslichen Rückstandes mit 5o ml Wasser verdünnt und mit Chloroform 4 bis 5 mal extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird einrotiert und vorsichtig in Ether aufgenommen. Hierbei konnte keine Kristallisation erzielt werden. Zur weiteren Reinigung wurde das Öl über eine Kieselgel-

säule mit reinem Chloroform als Laufmittel aufgetrennt. Als Nebenprodukt wurden acetylierte Zucker erhalten, die aber nicht einheitlich waren. Auch in reinem Zustand war eine Kristallisation des Produktes nicht möglich, wie bereits von anderen Autoren beschrieben[3].

Ausbeute: o.85 g (=43% d. Th.)

$Rf_{S\ IV}$: o.72

$[\alpha]_D^{2o}$: 0°, Lit. 0°[3] (c = 1, $CHCl_3$)

$C_{12}H_{16}O_7$ (272) Ber: C 52.94 H 5.88

Gef: C 52.76 H 5.76

5.2.Umlagerungsbedingungen der Glykale

5.2.1. Umlagerung mit BF_3 als Katalysator

5.2.1.1. Darstellung von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid in Benzol (Dielektrizitätskonstante: 2.28[34])

5 g 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal (18.3 mMol) werden in 2o ml absolutem Benzol gelöst und 1.8 ml absolutes Ethanol (3o.95 mMol) sowie 1.5 ml Bortrifluorid-Ethyletherat-Komplex (7.96 mMol) zugegeben. Nach 2o min Reaktionszeit wird eine leichte Rosafärbung der Lösung beobachtet. Diese vertieft sich immer mehr und schlägt

nach 35 min in einen gelborangenen Farbton um. Nach 6o min wird die Reaktion durch Zugabe von eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung beendet. Nach Ausschütteln bis zum Neutralpunkt und Nachwaschen mit Wasser wird über Na_2SO_4 getrocknet. Die Benzollösung wird danach mehrmals zur Trockene eingeengt, wobei eine leicht gelbliche Kristallmasse entsteht, die in absolutem Ethanol aufgenommen wird. Bei vorsichtigem Abkühlen der Lösung fallen lange, farblose Nadeln aus, die im Vakuum über $CaCl_2$ getrocknet werden.

Ausbeute: 4.o5 g (=85.4% d. Th.)

Fp: 78° C, Lit. 78° C[21)]

$Rf_{S\ IV}$: o.75

$[\alpha]_D^{2o}$: 1o5°, Lit. 1o5°[21)] (c = 1, $CHCl_3$)

$C_{12}H_{18}O_6$ (258) Ber: C 55.81 H 6.97

Gef: C 55.93 H 7.11

5.2.1.2. Darstellung von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid in Chloroform (Dielektrizitätskonstante: 4.8[34)])

5 g 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal (18.3 mMol) werden in 2o ml absolutem Chloroform gelöst und 1.8 ml abso-

lutes Ethanol (3o.95 mMol) sowie 1.5 ml Bortrifluorid-Ethyletherat-Komplex (7.96 mMol) zugegeben. Nach 3 min Reaktionszeit wird eine leichte Rosafärbung der Lösung beobachtet. Diese vertieft sich immer mehr und schlägt nach 18 min in einen gelborangen Farbton um. Nach 3o min wird die Reaktion durch Zugabe von eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung beendet. Nach Ausschütteln bis zum Neutralpunkt und Nachwaschen mit Wasser wird über Na_2SO_4 getrocknet. Die Chloroformlösung wird mehrmals zur Trockene eingeengt, wobei eine leicht gelbliche Kristallmasse entsteht, die in absolutem Ethanol aufgenommen wird. Bei vorsichtigem Abkühlen der Lösung fallen lange farblose Nadeln aus, die im Vakuum über $CaCl_2$ getrocknet werden.

Ausbeute: 3.55 g (=75% d. Th.)

Fp.: 78° C, Lit. 78° C[21)]

$Rf_{S\ IV}$: o.75

$[\alpha]_D^{2o}$: 1o5°, Lit. 1o5°[21)] (c = 1, $CHCl_3$)

$C_{12}H_{18}O_6$ (258) Ber: C 55.81 H 6.97

Gef: C 55.88 H 7.o5

5.2.1.3. Darstellung von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-threo-hex-2-enopyranosid

5 g 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal (18.3 mMol) werden in 2o ml absolutem Benzol (die Ergebnisse in $CHCl_3$ und CH_2Cl_2 sind analog) gelöst und 1.8 ml absolutes Ethanol (3o.95 mMol) sowie 1.5 ml Bortrifluorid-Ethyletherat-Komplex (7.96 mMol) zugegeben. Nach 3o min Reaktionszeit tritt eine leichte gelbliche Färbung der Lösung auf, die sich wenig bis zum Abbruch der Reaktion nach 6o min verstärkt. (Längere Reaktionszeiten ergaben keine besseren Ausbeuten, sondern nur ein Anwachsen der Nebenprodukte.) Durch Zugabe von eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wird die Reaktion beendet. Nach dem Neutralwaschen trocknet man über Na_2SO_4 und zieht bis zur Trockene ab. Das so erhaltene gelbe Öl wird über eine mit Kieselgel 6o gefüllte 1m-Säule mit wasserfreiem Chloroform als mobiler Phase aufgetrennt. Das so erhaltene Öl, das sowohl 3,4,6-Tri O-acetyl-α-D-galactal als auch Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-threo-hex-2-enopyranosid im Verhältnis 4o : 6o enthält, wird danach mit einer Merck-Fertigsäule Größe B, Kieselgel 6o mit Chloroform als mobiler Phase unter Verwendung einer Mitteldruckpumpe getrennt.

Nach zweimaligem Reinigen erhält man das reine Produkt, das sich auch bei -3o° C wieder zersetzt. Ein kristallines Produkt konnte in keinem Fall erhalten werden.

Ausbeute: 2 g (=42% d. Th.)

$Rf_{S\ IV}$: o.77

$C_{12}H_{18}O_6$ (258) Ber: C 55.81 H 6.97

Gef: C 55.27 H 6.58

5.2.2. Umlagerung mit $SnCl_4$ als Katalysator

5.2.2.1. Darstellung von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid

2,72 g 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-glucal (1o mMol) werden in 5o ml absolutem Methylenchlorid gelöst und o.92 g Ethanol (2o mMol) sowie 1o ml Katalysatorlösung $SnCl_4$ (2.8 mMol) zugegeben. Die Katalysatorlösung wird durch Zugabe von 7.5 g $SnCl_4$ (MG 26o.5) in 1oo ml absolutes Methylenchlorid hergestellt. Nach 2 min beginnt eine Rosafärbung der Lösung, die sich vertieft und nach 15 Minuten in eine Gelbfärbung umschlägt. (Bei Fortführung der Reaktion wie in der Literatur[26] angegeben, wird die Lösung nach einer Stunde braun.) Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter eiskalter Natrium-

hydrogencarbonatlösung beendet. Nach dem Neutralwaschen wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt, wobei eine gelbliche Kristallmasse entsteht, die in absolutem Ethanol aufgenommen wird. Beim vorsichtigen Abkühlen der Lösung fallen lange, farblose Nadeln aus, die im Vakuum über $CaCl_2$ getrocknet werden. Die analytischen Daten sind mit dem Umlagerungsprodukt unter BF_3-Katalyse identisch.

5.2.2.2. Darstellung von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-threo-hex-2-enopyranosid

2.72 g 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal (1o mMol) werden in 5o ml absolutem Methylenchlorid gelöst und o.92 g Ethanol (2o mMol) sowie 1o ml Katalysatorlösung (2.8 mMol $SnCl_4$) zugegeben. Nach 2o min Reaktionszeit tritt eine gelbliche Färbung der Lösung auf, die sich wenig bis zur Beendigung der Reaktion nach 6o min verstärkt. (Auch hier ergaben längere Reaktionszeiten keine Ausbeuteverbesserung, sondern mehr Nebenprodukte) Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung und die analytischen Daten sind mit dem Umlagerungsprodukt unter BF_3-Katalyse identisch. Ein kristallines Produkt, wie von G. Grynkiewicz[26)] angegeben, konnte in keinem Fall

erhalten werden, obgleich die sehr hohe Reinheit des Produktes mittels spektroskopischer Daten nachgewiesen werden konnte. Er unterlag bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung wahrscheinlich einem Irrtum, da das erhaltene Produktgemisch in mehreren Laufmitteln nahezu gleiches chromatographisches Verhalten zeigt, wie anhand von Tabelle 19 gezeigt wird:

Tab. 19: Rf-Werte des Gemisches nach der Umlagerung in verschiedenen Laufmitteln

Laufmittel	3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactal	Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-threo-hex-2-enopyranosid
S I	o.7o	o.71
S II	o.49	o.51
S III	o.35	o.34
S IV	o.72	o.74
S V	o.17	o.14

6. Darstellung der 4,6-Diaminozucker

6.1. Darstellung von Ethyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid

Zu 25 ml gesättigter Natriummethylatlösung werden 2g Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (7.75 mMol) gegeben. Die Abspaltung der ersten Acetalgruppe erfolgt nach etwa 1 min Reaktionszeit, wie durch Dünnschichtkontrolle der Reaktion gezeigt werden kann. Die vollständige Abspaltung der zweiten Acetylgruppe erfordert drei Stunden. Danach wird die Reaktionsmischung durch Zugabe von DOWEX 5o WX 8 neutralisiert. Nach dem Abfiltrieren wird die Lösung eingeengt und das entstehende Öl in absolutem Ether aufgenommen. Nach vorsichtiger Zugabe von n-Hexan kristallisiert das Produkt nach mehreren Tagen in Form von großen, durchsichtigen Kristallen aus.

Ausbeute: 1.29 g (=97% d. Th.)

Fp.: 99° C, Lit. 99° C[21)]

$Rf_{S\ IV}$: o.42

$[\alpha]_D^{2o}$: 1oo°, Lit. 1oo°[21)] (c = 1, Ethanol)

$C_8H_{13}O_4$ (173) Ber: C 55.49 H 7.51
Gef: C 55.41 H 7.46

6.2. Darstellung von Ethyl-4,6-di-O-tosyl-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid

1o g Ethyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (6o mMol) werden in 9o ml absolutem Pyridin und 1ooml absolutem Methylenchlorid gelöst und auf -3o° C abgekühlt. Danach tropft man 3o g Tosylchlorid (156 mMol= 12o mMol + 3o %) in 1oo ml absolutem Methylenchlorid vorsichtig zu. Die Temperatur soll dabei nicht über -15° C ansteigen. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Temperatur 24 Stunden konstant auf -15° C gehalten. Zur Hydrolyse des Produkts wird auf Eis gegossen und die wässrige Phase noch drei mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit 1 m H_2SO_4 ausgeschüttelt, bis keine Gasentwicklung mehr eintritt und der Pyridingeruch verschwunden ist. Es wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Abziehen des Lösungsmittels fällt das kristalline Produkt im Kolben aus und wird

nochmals aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 18 g (=65% d. Th.)

Fp.: 119° C, Lit. 119° C[39)]

$Rf_{S\ IV}$: o.8o

$[\alpha]_D^{2o}$: 67°, Lit. 67°[39)] (c = 1, CH_2Cl_2)

$C_{22}H_{26}O_8S_2$ (482) Ber: C 54.77 H 5.39 S 13.69

Gef: C 54.47 H 5.64 S 13.84

6.3.1. Darstellung von Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid und Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid in DMF

2 g Ethyl-4,6-di-O-tosyl-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (4.15 mMol) werden in 1o ml DMF gelöst und 3oo mg Natriumazid (1o mMol = 8.3 mMol + 25 %) zugegeben. Danach wird die Lösung auf 5o° C erwärmt. Das zugegebene Natriumazid löst sich erst nach einiger Zeit. Nach 12 Stunden wird die Lösung auf Eis gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Danach wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Als Rückstand bleibt ein gelbliches Öl, das auf dem DC 6 Spots liefert. Die Auftrennung erfolgte über eine

1 m-Säule mit Kieselgel 6o und dem Laufmittel S VI als mobiler Phase. Dabei wurden die Epimerenpaare von Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid und Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid aufgetrennt. Eine Veränderung der eingesetzten Mengen an Natriumazid brachte zwar eine Verschiebung der Produktverhältnisse, konnte aber das Entstehen von Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid nicht verhindern. Keines der Produkte konnte kristallin erhalten werden.

Ausbeute: 35o mg (=38% d. Th.) 4,6-Diazidozucker

$Rf_{S\ V}$: Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy- α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid: o.34 / o.4o
Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid: o.15 / o.18

$[\alpha]_D^{2o}$: Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid: -276° / +3o9°
Ehtyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid: -55° / +88°
jeweils c = 1, CH_2Cl_2

$C_8H_{12}N_6O_2$ (224) Ber: C 42.85 H 5.35 N 37.5o

Gef: C 42.98 H 5.35 N 37.83

$C_{15}H_{19}N_3O_5S_1$ (353) Ber: C 5o.99 H 5.38 N 11.89 S 9.o6

Gef: C 5o.59 H 5.31 N 11.87 S 8.87

6.3.2. Darstellung von Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy- α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid und Ethyl-4-azido-6-O-tosyl-2,3,4-trideoxy-α-D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid in DMSO

3.5 g Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (7.3 mMol) werden in 2o ml absolutem DMSO gelöst und danach 4 g Natriumazid (6o mMol) zugegeben, das sich nicht sofort löst. Die Lösung wird auf 14o° C erwärmt. (Weitere Versuche wurden bei 5o° und 7o° C durchgeführt; sie ergaben dasselbe Produktgemisch wie bei Durchführung der Reaktion mit DMF.) Nach 4 Stunden läßt man abkühlen und gibt zu der dunkelbraunen Lösung Eiswasser zu, schüttelt vier mal mit je 2o ml Methylenchlorid aus und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigten, daß die Entstehung der 4-Azido-6-O-tosyl-Produkte stark vermindert ist. Die Auf-

trennung der 4,6-Diazidozucker erfolgte analog den unter 6.3.1. angegebenen Methoden. Auch die analytischen Daten sind identisch.

Ausbeute: 8oo mg (=5o% d. Th.) 4,6-Diazidozucker

6.4. Darstellung von Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro/threo-hexose

2oo mg Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy -α-D-erythro-hex-2-enopyranosid (o.89 mMol) werden in 25 ml absolutem Methanol gelöst und in ein Hydriergefäß eingefüllt. Die Lösung wird vor Zugabe von 1oo mg Palladium auf Aktivkohle (1o %) 5 min mit Stickstoff gespült. Nach der Zugabe von weiteren 3o ml absolutem Methanol wird nochmals mit Stickstoff gesättigt und danach 1.5 Stunden durch Einleiten von Wasserstoff hydriert. Danach filtriert man ab. Man erhält nach dem Einengen ein farbloses Öl, das sich nicht kristallisieren läßt. Die Darstellung der threo-Verbindung erfolgt analog der obigen Vorschrift.

Ausbeute: 9o mg (=59% d. Th.)

$Rf_{S\ IV}$: o.2o

$[\alpha]_D^{2o}$: Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro/threo-hexose: 1o9°/ 53°

jeweils c = 1, Methanol

$C_8H_{18}N_2O_2$ (174) Ber: C 55.17 H 1o.34 N 16.o9

Gef: C 55.73 H 1o.27 N 15.85

Analyse und Rf-Wert der threo-Verbindung sind identisch.

E. Literaturverzeichnis

1. W. N. Haworth, W. H. G. Lake und S. Peat,
   J. Chem. Soc. 1939, 271
2. S. P. James, F. Smith, M. Stacey und L. F. Wiggins
   Nature 156, 3o8 (1945)
3. P. A. Levene und F. B. LaForge,
   J. Biol. Chem. 18, 123 (1914)
4. F. A. Knehl, E. H. Flynn, F. W. Holly, R. Mozingo
   und K. Folkers,
   J. Amer. Chem. Soc. 68, 536 (1946)
5. S. Umezawa
   Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 3o, 111 - 182 (1974)
6. U. Zehavi und N. Sharon,
   J. Biol. Chem. 248, 433 (1973)
7. R. J. Ferrier
   Adv. Carbohydr. Chem. 24, 265 (1969)
8. D. M. Ciment, R. J. Ferrier und W. G. Overend,
   J. Chem. Soc. C, 1966, 446
9. O. Achamakowicz, P. Bukowski, B. Szechner,
   Z. Zwierzchowska und A. Zamojski,
   Tetrahedron 27, 1973 (1971)
1o. M. B. Yunker und B. Fraser-Reid,
   Can. J. Chem. 54, 3986 (1976)
11. A. Kleiner und G. Rodemeyer,
   Chem. Ber. 1o8, 1869 (1975)
12. D. M. Ciment und R. J. Ferrier,
   J. Chem. Soc. C, 1966, 441
13. C. L. Stevens, K. Nagarajan und T. H. Haskell,
   J. Org. Chem. 27, 2991 (1962)

14. C. L. Stevens, G. E. Gutowski, C. P. Bryant, R. P. Glinski, O. E. Edwards und G. M. Sharma, Tetrahedron Letters, 1969, 1181
15. J. S. Brimacombe, L. W. Dorner, A. J. Rollins und A. K. Al-Radhi, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1295 (1973)
16. W. Roth und W. Pigman, Methods in Carbohydrate Chemistry Vol. II, Academic Press, New York and London 1962, 4o6
17. M. Bergmann, Liebigs Ann. Chem. 434, 79 (1923)
18. M. Bergmann, Liebigs Ann. Chem. 433, 223 (1925)
19. M. Bergmann, Liebigs Ann. Chem. 5o8, 25 (1934)
2o. H. Lohaus und O. Widmaier, Liebigs Ann. Chem. 52o, 3o1 (1935)
21. N. Vethaviyasar, Dissertation an der University of London (1971)
22. P. A. Levene und R. S. Tipson, J. Biol. Chem. 93, 631 (1931)
23. R. J. Ferrier und N. Prasad, J. Chem. Soc. C, 1964, 57o
24. M. F. Shostakovskii, V. M. Annenkova, E. A. Gaitseva, K. F. Lavrova und A. J. Polyakov, Isvest. Ibirsk. Otdel. Akad. Nauk. S. S. S. R., Ser. khim. Nauk. 1967, 163
25. R. J. Ferrier und N. Vethaviyasar, J. Chem. Soc. C, 1971, 19o7
26. G. Grynkiewicz, W. Priebe und A. Zamojski, Carbohydr. Res. 68, 33 (1979)

27. W. Voelter, W. Fuchs, R. J. Stezowski und P. Schott-Kollat,
Angew. Chem. in press

28. P. Main, L. Lessinger, M. M. Woolfson, G. Germain und J. P. Leclerq,
Multan 77, A Program for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data, University of York, 1977

29. J. M. Stewart, P. A. Machin, C. Dickinson, H. Ammon, H. Heck und H. Flack,
The X-ray System, Version of 1976, Tech. Rep. TR-446, Computer Science Center, University of Maryland, College Park, MD

3o. O. Kamarad, D. G. Watson, F. H. Allen, N. W. Isaaks, W. D. S. Motherwell, R. C. Pettersen und W. G. Town,
Molecular Structures and Dimensions, N. V. A. Oosthoek's Uitgeven Migi, Utrecht, Band A 1, 1972

31. W. L. Duax und D. A. Norton,
Atlas of Steroid Sturctures, Plenum, New York, Band 1, 1975

32. R. J. Ferrier, W. G. Overend und A. E. Ryan,
J. Chem. Soc. C, 1962, 3667

33. R. J. Ferrier,
J. Chem. Soc. C, 1964, 5443

34. H. Engelhardt,
Hochdruckflüssigkeitschromatographie, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977

35. R. J. Ferrier und N. Vethaviyasar,
Carbohydr. Res. 13, 2o9 (197o)

36. Anfärbereagenzien zur Papier- und Dünnschichtchromatographie (Firmenschrift der Fa. Merck AG, Darmstadt)
37. J. Cerbulis,
J. Chromatography 155, 226 (1978)
38. Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1974
39. S. Laland, W. G. Overend und M. Stacey,
J. Chem. Soc. C, 1950, 738

Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden neue Wege zur Synthese von 4,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-Zuckern mit gluco- und galacto-Konfiguration untersucht, die durch das Auffinden von Diaminozuckern in wichtigen Breitbandantibiotika (wie z. B. Gentamycinen, Sisomycin und Kasugamycin) in das Zentrum des Interesses gerückt sind. Für die Auftrennung der Konfigurationsisomeren finden sowohl die herkömmliche Säulenchromatographie als auch die Mitteldruckchromatographie auf Fertigsäulen Anwendung. Die Identifizierung der Substanzen erfolgt mittels PFT-NMR- und Massenspektrometrie. Die Gegenüberstellung der Daten verschiedener Konfigurationen zeigt deutlich die Unterschiede, die im synthetischen Bereich die Reaktivität der Verbindung beeinflussen.

Weiterhin werden Bedingungen für die Umlagerung von Glykalen in die entsprechenden 2-3-eno-Zucker erarbeitet, deren Mechanismus seit langem umstritten ist. Unter Zuhilfenahme aller dem modernen organischen Chemiker zur Verfügung stehenden Methoden einschließlich der Tieftemperatur-PFT-NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse wird ein neues Modell dieser Umlage-

rung mit einem synchronen Mechanismus erarbeitet. Dieses Modell erlaubt die Deutung des stereochemischen Verlaufs der Reaktion.

Lebenslauf

Name	Wolfram Fuchs
Geburtstag:	12.2.55
Geburtsort:	Karlsruhe
Eltern:	Walter Fuchs (verstorben am 28.2.78) und Ingeborg Fuchs, geb. Schöttle
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Schulbesuch:	
1961 - 1965	Grundschule Karlsruhe
1965 - 1966	Helmholtz-Gymnasium Karlsruhe
1966 - 1973	Hebel-Gymnasium Pforzheim
2o.6.1973	Ablegung der Reifeprüfung
Studium:	
WS 73/74	Immatrikulation für Chemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
24.3.76	Abschluß des Vordiploms in Chemie
SS 76	Immatrikulation für Biochemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
19.1o.76	Abschluß des 1. Teils des Vordiploms in Biochemie
29.3.77	Abschluß des 2. Teils des Vordiploms in Biochemie
Mai 1978	Mündliche Diplomprüfung

Juni 1978 - März 1979	Diplomarbeit: Synthese von 2-3-eno-Hexosen, wichtigen Zwischenstufen in der Synthese von Aminozuckerantibiotika
April 1979 - April 1981	Praktischer Teil der Doktorarbeit: Synthese von 4,6-Diaminozuckern unter besonderer Berücksichtigung des Mechanismus der Umlagerung von Glykalen in 2-3-eno-Zucker
SS 81	Immatrikulation für Pharmazie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Meine akademischen Lehrer waren:

E. Bayer, W. Braun, G. Gauglitz, J. Guglielmi,
G. Häfelinger, M. Hanack, V. Hoffmann, G. Jung,
S. Kemmler-Sack, D. Krug, U. Kunze, E. Lindner,
I. P. Lorenz, H. Machleidt, H. Mauser, D. Mecke,
H. Metzner, E. Müller, H. Oberhammer, D. Oelkrug,
H. Pauschmann, G. Pausewang, H. Rieker, W. Rüdorff,
W. Rundel, F. F. Seelig, H. Stegmann, J. Strähle,
H. Suhr, W. Voelter, U. Weber, G. Weitzel, U. Weser,
W. Zeil.